

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН**

**КАЗАХСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР КАРАНТИННЫХ  
И ЗООНОЗНЫХ ИНФЕКЦИЙ имени М. АЙКИМБАЕВА**

Т.К. Ерубает, А.М. Дмитриевский, М.С. Сыздыков,  
Ж.Т. Ерубает, А.Н. Кузнецов

**Клещевой энцефалит**  
(монография)



**АЛМАТЫ, 2019 г.**

**УДК 616.831-002.2(035.3)**

**ББК 55.146**

**К 48**

**Рецензенты:**

**Ералиева Л. Т.**, доктор медицинских наук, профессор;

**Егембердиева Р.А.**, доктор медицинских наук, профессор.

**К 48 Клещевой энцефалит: монография** / Т.К. Ерубает, А.М. Дмитровский, М.С. Сыздыков, Ж.Т. Ерубает, А.Н. Кузнецов. – Алматы: КНЦКЗИ, 2019. – 139 с.

**ISBN 978-601-305-348-6**

В настоящей монографии представлены обзорные данные по клещевому энцефалиту в мире, и Казахстане, включая распространенность, генетическую характеристику возбудителя, особенности природной очаговости, роль переносчиков и носителей вируса, клинико-эпидемиологические проявления, классификации, лабораторную диагностику и профилактику. Авторами изучены и описаны клинические и эпидемиологические особенности клещевого энцефалита в Казахстане, предложена разработанная авторами оригинальная клинико-патогенетическая классификация, стандартное определение случая. Представлены алгоритмы клинической и лабораторной диагностики и лечения клещевого энцефалита, сформулированы подходы к эпиднадзору за клещевыми инфекциями в РК. Монография предназначена для специалистов, занимающихся надзором за инфекционными заболеваниями, эпидемиологов, паразитологов, врачей инфекционистов, педиатров, практических врачей общего профиля, семейных врачей, а также преподавателей и студентов медицинских высших и средних учебных заведений.

**УДК 616.831-002.2(035.3)**

**ББК 55.146**

Рекомендовано у печати решением Ученого совета Казахского научного центра карантинных и зоонозных инфекций. Протокол № 4 от 22.05.2019 г.

ISBN 978-601-305-348-6

© РГП на ПХВ «Казахский научный центр карантинных и зоонозных инфекций», 2019

### **Перечень сокращений, условных обозначений, символов**

КЭ - клещевой энцефалит

ВКЭ - вирус клещевого энцефалита

Nm - нанометр (русское обозначение: нм; международное: nm) — дольная единица измерения длины в Международной системе единиц (СИ), равная одной миллиардной части метра (то есть  $10^{-9}$  метра)

РНК - рибонуклеиновая кислота

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ИФА – иммуноферментный анализ

TBEV-EU – европейский подтип вируса клещевого энцефалита

TBEV-FE – дальневосточный подтип вируса клещевого энцефалита

ВКЭ-ДВ– дальневосточный подтип вируса клещевого энцефалита

TBEV-Sib – сибирский подтип вируса клещевого энцефалита

ВКЭ-Сиб– сибирский подтип вируса клещевого энцефалита

ВКО - Восточно-Казахстанская область

МЗ РК – министерство здравоохранения Республики Казахстан

ECDC - европейские центры по контролю и профилактике заболеваний

НПЦСЭЭМ – научно-практический центр санитарно-эпидемиологического экспертизы и мониторинга

Аг – антиген

IgM – иммуноглобулины класса M

IgG – иммуноглобулины класса G

GCS - Glasgow Coma Scale - неврологическая шкала, объективной оценки состояния сознания человека

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

СМЖ – спинномозговая жидкость

МРТ – магнитно-резонансная томография

ЭЭГ – электроэнцефалограмма

ПЭС - постэнцефалитический синдром

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

СХД – система хранения данных

СУБД – система управления базой данных

**Содержание**

Перечень сокращений, условных обозначений, символов	3
Содержание	4
Введение	5
Этиология клещевого энцефалита	6
Эпизоотология клещевого энцефалита	8
Переносчики	8
Носители (хозяева)	12
Распространение антител к ВКЭ у животных	13
Клинические проявления клещевого энцефалита у животных	16
Эпидемиология клещевого энцефалита	19
Молекулярная эпидемиология	20
Распространенность клещевого энцефалита у людей	25
Определение случая клещевого энцефалита	29
Сезонность клещевого энцефалита	30
Факторы предрасположенности и риска заражения КЭ	38
Клинические проявления КЭ	48
Лабораторные исследования при КЭ	53
Прогноз и долгосрочные последствия	57
Лечение	60
Клещевой энцефалит у детей	61
Система эпиднадзора за КЭ в РК на примере ВКО	67
Распространение КЭ в Республике Казахстан	67
Особенности эпизоотологии КЭ в ВКО	69
История борьбы с КЭ в Восточно-Казахстанской области	71
Ландшафтное районирование ВКО по КЭ	74
Виды клещей в ВКО	75
Эпидемиология клещевого энцефалита	81
Диагностика клещевого энцефалита	85
Структуры клинических форм клещевого энцефалита	90
Профилактика клещевого энцефалита	95
Прогнозирование динамики заболеваемости	110
Использование информационных технологий в эпиднадзоре	115
Заключение	121
Список использованных источников	123

## Введение

Клещевой энцефалит является природно-очаговой трансмиссивной зоонозной инфекцией.

Под природным очагом мы понимаем определенный экобиоценоз в котором возбудитель инфекции может неограниченно долго сохраняться без вмешательства человека. В англоязычной литературе более принято употреблять термин эндемичная территория, регион (endemic region).

Под трансмиссивной инфекцией – инфекция передающаяся путем укусов насекомых и членистоногих.

Под зоонозной инфекцией – инфекция передающаяся людям от животных.

В классической структуре природного очага как правило присутствует триада сочленов, состоящая из возбудителя, носителя (хозяина, резервуара инфекции) и переносчика (вектора).

Для клещевых вирусных инфекций переносчики (клещи) играют роль не просто механического переносчика, но также резервуара вируса, причем зачастую основного резервуара. Это связано с тем, что сами клещи являются «здоровыми носителями» вируса, который сохраняется в их организме пожизненно и передается трансстадийно и трансвариально. Таким образом, природные очаги подобных инфекций привязаны к ареалу распространения клещей определенных видов. С другой стороны вирус может переходить на другие виды клещей, которых можно считать вспомогательным резервуаром.

Природный очаг (очаги) клещевого энцефалита по своей протяженности и площади является одним из самых больших в мире (рис. 1).



Рисунок 1 - Распространение природных очагов (с дифференциацией подтипов вируса) КЭ в мире [1].

## 1. Этиология клещевого энцефалита

Клещевой энцефалит (КЭ) вызывается вирусом (ВКЭ), входящим в состав семейства *Flaviviridae*, род *Flavivirus*, включающий более 70 видов вирусов, многие из которых являются важными патогенами человека. Большинство флавивирусов передаются трансмиссивно кровососущими членистоногими и насекомыми - клещами или комарами. В отношении этих вирусов часто используется термин "арбовирусы" (аббревиатура от "arthropod-borne virus"), однако, строго говоря этот термин не является таксономическим.

Группа клещевых флавивирусов включают в себя несколько важных патогенов человека, кроме ВКЭ, - вирус Кьяссанурской лесной болезни, вирус Омской геморрагической лихорадки, Повассан вирус и Люпинг вирус, которые вместе с Лангат вирусом (для которого нет известных случаев заболевания людей), относятся к т.н. группе серокомплекса ВКЭ («TBEV serocomplex») (рис. 2).

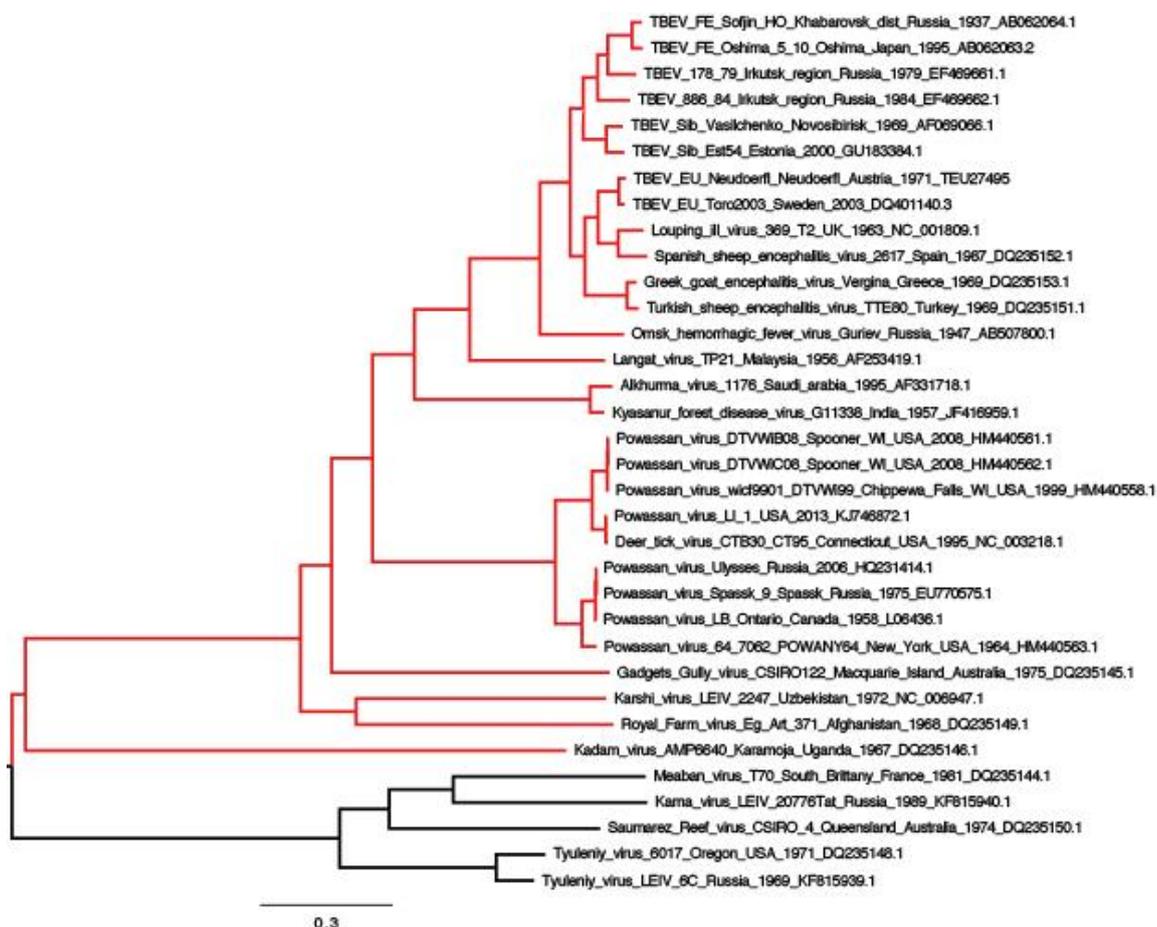


Рисунок 2 - Филогенетическое древо вируса клещевого энцефалита [2]

Все члены этой группы имеют родственные антигены и дают перекрестные серологические реакции друг с другом, что следует учитывать

при интерпретации серологических тестов в районах, где циркулирует более одного представителя этой группы. В частности в Казахстане это относится к Северо-Восточному региону, где может иметь место Омская геморрагическая лихорадка [2]

Общепринято наличие трех антигенных подтипов ВКЭ соответствующих трем признанным генотипам - Западному или Европейскому, Сибирскому и Дальневосточному. В последнее время выделено еще два генотипа в Иркутской области России и один в Китае. Таким образом в настоящее время мы можем возможно говорить уже о 5-6 генотипах ВКЭ [3,4].

Вирионы ВКЭ представляют собой небольшие сферические частицы диаметром около 50 нм, содержащие сердцевину около 30 нм в диаметре, окруженную двойным липидным слоем (рис. 3), одноцепочечную молекулу РНК положительной полярности и белковую оболочку.

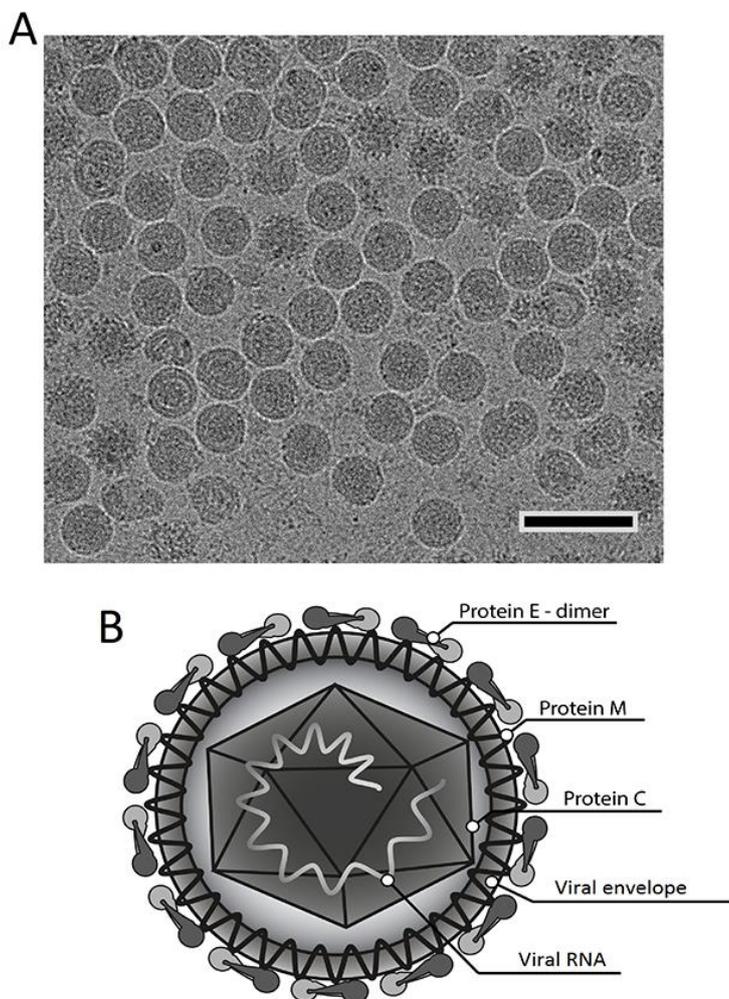


Рисунок 3 - Вирус клещевого энцефалита А – электронная фотография, В – схема [5]  
 (А: Cryo-EM micrograph of TBEV particles. Scalebar, 100 nm (Tibor Füzik and Pavel Plevka, with permission);  
 В: Schematic drawing of TBEV particle (Patrik Kilian, with permission) из книги КЭ в мире, 2017)

## 2. Эпизоотология клещевого энцефалита

### 2.1. Переносчики

Клещи являются переносчиками широкого спектра вирусных, бактериальных и простейших патогенов людей и животных. Носителями (или хозяевами) при этом чаще всего являются дикие млекопитающие и птицы. Человек является случайным носителем, представляя собой эпидемиологический тупик. Т.о., природный очаг клещевых инфекций представляет собой сложную систему отношений, включающую, как мы писали выше, - несколько видов клещей и хозяев.

Клещи это распространенная группа кровососущих эктопаразитов, включающая около 900 видов. Переносчики ВКЭ относятся к типу членистоногих (*Arthropoda*), классу паукообразных (*Arachnida*), надотряду клещи (*Acarina*), отряду *Ixodida*, семейству *Ixodidae* (в английской литературе – «hard ticks») [6].

Установлено, что клещи следующих родов могут резервировать и передавать ВКЭ.

Род *Ixodes*, имеет глобальное распространение и является самым крупным [7]. Наиболее важными переносчиками ВКЭ являются *Ixodes ricinus* - "овечий клещ" в Европе и Западной Азии, *Ixodes persulcatus* - "таежный клещ" в Северо-Восточной Европе и Северной Азии и *Ixodes ovatus* - в Северной Азии и Японии.

Род *Dermacentor* насчитывает тридцать пять видов, которые распространены главным образом в Европе, Азии, и Северной Америке. Два вида *Dermacentor reticulatus* и *Dermacentor marginatus*, распространенные в Европе и *Dermacentor nuttalli*, - в Азии, являются переносчиками ВКЭ.

Род *Haemaphysalis* - второй по величине род. В Европе *Haemaphysalis punctata*, *Haemaphysalis concinna* в Европе и Азии и *Haemaphysalis longicornis* в Азии являются переносчиками ВКЭ.

Род *Hyalomma* относительно небольшой. Распространение видов *Hyalomma* ограничено старым светом, главным образом засушливыми или полусушливыми местообитаниями. *Hyalomma marginatum* ("средиземноморская гиалома") - единственный представитель этого рода, связанный с ВКЭ (табл. 1) [8].

Все виды, являющиеся переносчикам ВКЭ имеют 3-х хозяинный жизненный цикл (рис. 4). На каждой стадии развития клещу необходимо питание кровью подходящего хозяина, после чего клещ линяет на земле, переходя в следующую фазу своего развития. Заражение клеща может происходить на стадиях личинки, нимфы или взрослого клеща (самки), при питании на зараженном хозяине или через совместное питание.

Таблица 1. Распространение видов клещей – переносчиков ВКЭ [5]

Виды клещей	Ареал клещей	Хозяева	Тип вируса	Характеристика переносчиков
<i>Ixodes ricinus</i>	экзофилы, лиственные и смешанные леса	рептилии, птицы, млекопитающие, люди	ES, SS	Основной переносчик для Европейского подтипа в Центральной и Восточной Европе
<i>Ixodes gibbosus</i>	экзофилы, лиственные и смешанные леса	птицы, млекопитающие,	ES	Второстепенный переносчик в Средиземноморье
<i>Ixodes arboricola</i>	гнездовые, гнезда и норы	Птицы	ES	Второстепенный переносчик в дикой популяции
<i>Ixodes ovatus</i>	гнезда	Птицы	SS	
<i>Ixodes hexagonus</i>	гнезда, норы, пещеры, скалы, помещения для собак, здания	Ежи, дикие хищники, собаки, люди	ES	Транстадийная, трансовариальная передача, вирус выделен из клещей с ежей и рыжих лис
<i>Ixodes canisuga</i>	гнездовые, гнезда и норы	Ежи, дикие хищники, собаки	?	Мало изучен
<i>Ixodes frontalis</i>	гнезда	Птицы	ES	Ассоциирован с вирусом КЭ
<i>Ixodes trianguliceps</i>	экзофилы, лиственные и смешанные леса	Мелкие млекопитающие, птицы, ящерицы	ES	По видимому основной переносчик у мелких млекопитающих
<i>Ixodes uriae</i>	Гнезда	Морские птицы	ES	Изолирован вирус
<i>Ixodes persulcatus</i>	экзофилы, лиственные и смешанные леса	Рептилии, птицы, млекопитающие, люди	ES, SS, FES	Основной переносчик от Восточной Европы до Дальнего Востока
<i>Ixodes pavlovskyi</i>	северные леса, тайга	Птицы, мелкие и средние млекопитающие	SS, FES	
<i>Ixodes ovatus</i>	экзофилы, леса	Мелкие и крупные животные	FES	
<i>Ixodes nipponensis</i>	Широколиственные и смешанные леса	Мелкие и крупные млекопитающие, реже птицы	FES	Республика Корея
<i>Dermacentor silvarum</i>	Широколиственные, смешанные и северные леса	Широкий спектр птиц и млекопитающих, реже - ящерицы	SS	
<i>Dermacentor marginatus</i>	Взрослые –экзофилы, леса, кустарники, луга	Мелкие и крупные млекопитающие, люди	ES, SS	Переносчики
<i>Dermacentor reticulatus</i>	Взрослые –экзофилы, леса, кустарники, луга, гнезда и норы	Мелкие и крупные млекопитающие, реже птицы и люди	ES, SS, FES	Переносчик
<i>Haemaphysalis concinna</i>	Экзофилы, влажные лиственные и смешанные леса от Европы до Японии	Рептилии, птицы, млекопитающие, люди	ES, SS	Переносчик европейского и сибирского подтипа
<i>Haemaphysalis inermis</i>	Взрослые –экзофилы, незрелые – эндофилы, леса	Птицы, мелкие и крупные млекопитающие	ES	Вирус изолирован от 45 самцов клещей, подтверждено экспериментально
<i>Haemaphysalis flava</i>	Широколиственные и смешанные леса	Млекопитающие, реже птицы	FES	Республика Корея
<i>Haemaphysalis longicomis</i>	Широколиственные и смешанные леса	Парнокопытные, реже птицы	FES, SS	Республика Корея
<i>Haemaphysalis punctata</i>	Экзофилы, луга, кустарники и открытые леса в Европе и Азии	Птицы, дикие и домашние млекопитающие, люди	ES	Ассоциируется с ВКЭ
<i>Haemaphysalis japonica</i>	Широколиственные и смешанные леса	Мелкие и крупные млекопитающие, птицы	SS	
<i>Hyalomma marginatum</i>	Экзофильные виды	Птицы, дикие и домашние млекопитающие, люди	ES	Ассоциируется с ВКЭ в Крыму

Клещевой энцефалит

где ES - Европейский подтип (БКЭ-ES); FES - Дальневосточный подтип (БКЭ-FES); SS - Сибирского подтип (БКЭ-SS)

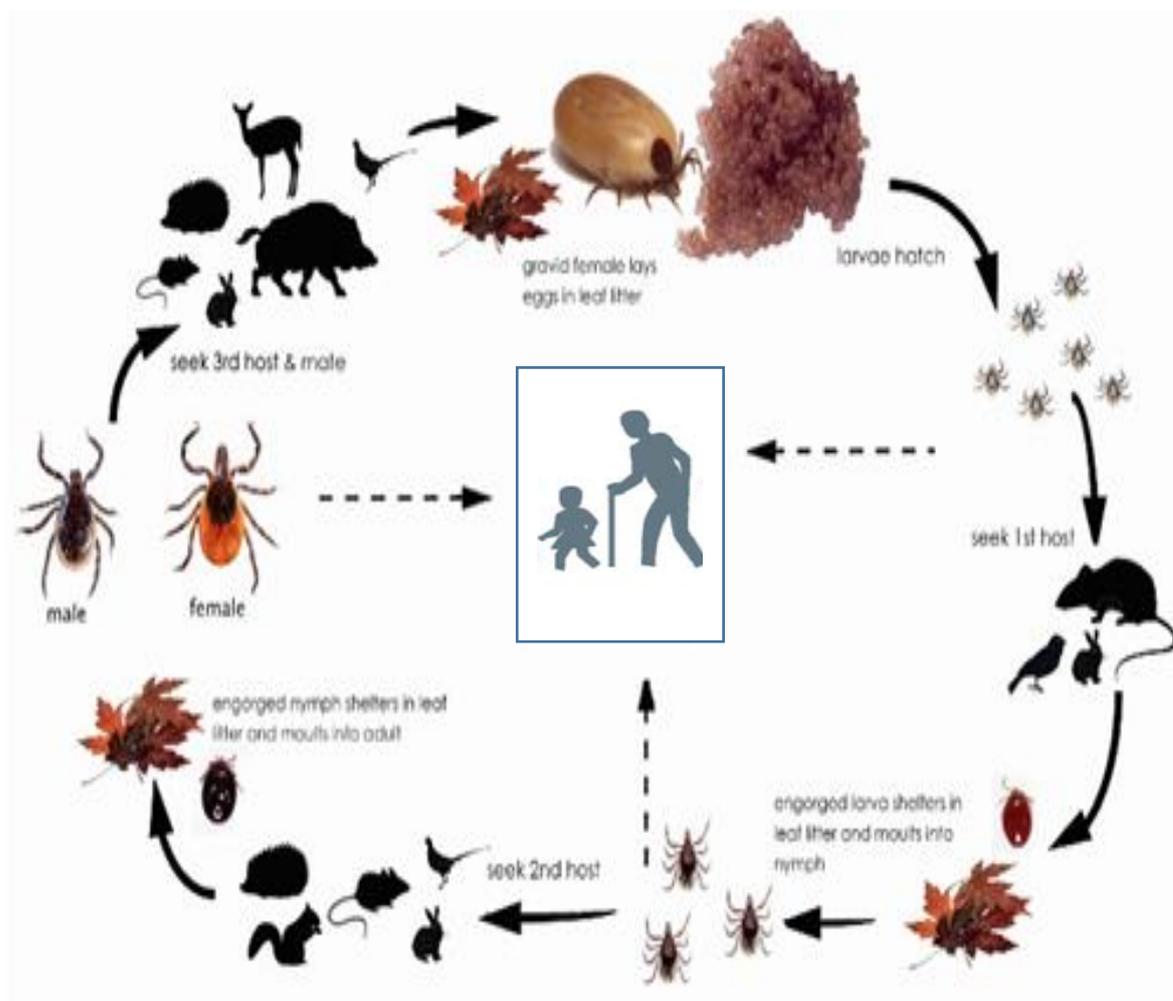
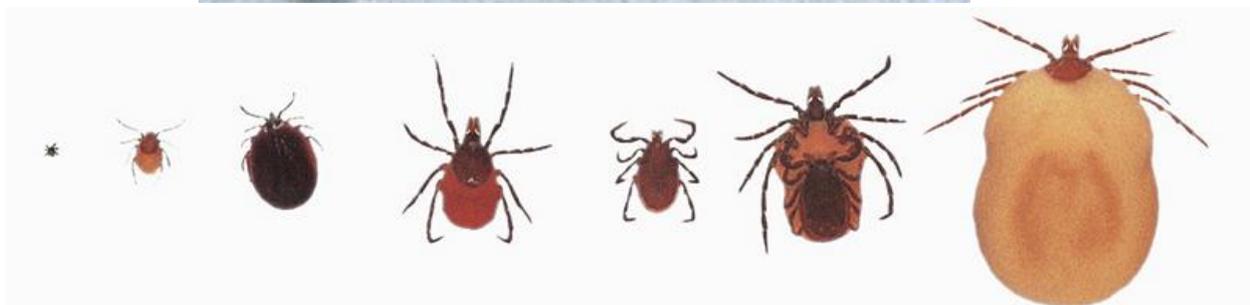


Рисунок 4 - Жизненный цикл *Ixodes ricinus*. Пунктирные стрелки указывают на потенциальную передачу вируса людям. (©Nina Littwin из книги КЭ в мире) [5]

Основные переносчики (резервуары) вируса КЭ, *I. ricinus* и *I. persulcatus* являются исключительными как с точки зрения разнообразия используемых ими хозяев, так и с точки зрения местообитаний, которые они занимают [9].

Внешний вид клещей *Ixodes ricinus* и *Ixodes persulcatus* представлен на рисунках 5 и 6.

Рисунок 5 *Ixodes ricinus*, imago, female (A) и male (B) [8]Рисунок 6 - *Ixodes persulcatus*, разные стадии развития

Клещи, переносчики ВКЭ, «охотятся» на своих хозяев (прокормителей) пассивно, забираясь на высокую траву или кусты, и дожидаясь, пока кто-

нибудь не пройдет мимо и у них не появится возможность зацепиться за шерсть животного или одежду человека.

Взрослые особи клещей *Ixodes* могут подниматься до 1,5 м по кустарниковой растительности, нимфы - до 1 м, личинки - до 30 см [10]. Клещи способны распознать хозяина с помощью органа Галлера, который располагается на концевых члениках передних лапок (рисунок 7).

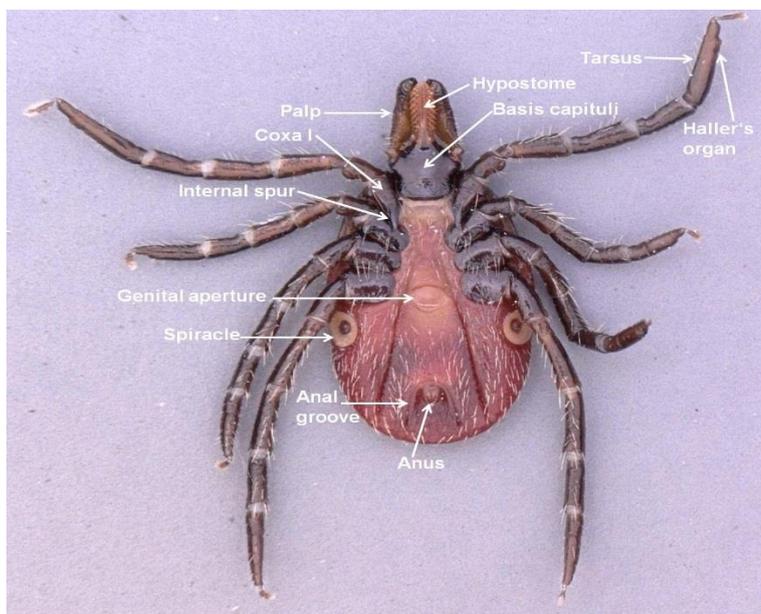


Рисунок 7 - *Ixodes ricinus*, female - детали вентральных морфологических особенностей [8]

Орган Галлера обладает химио-, механо- и терморцепторами, которые позволяют клещу улавливать приближение хозяина, а также (вместе с рецепторами на лапках) выбирать места присасывания на теле хозяина. Наиболее важными стимулами являются углекислый газ, вибрация и температура. Некоторые виды клещей ощущают даже запах и шум [7,11,12,13].

Кормление (присасывание), даже на предпочтительных прокормителях, не является у клещей одномоментным процессом. Иксодовый клещ может ползать по хозяину в течение нескольких часов в поисках подходящего места для присасывания. После прикрепления многие иксодовые клещи выделяют гликопротеидное вещество («слинной цемент») в течение первых 1-2 дней, чтобы закрепиться на месте укуса [13]. Клещ выделяет слюну в развивающуюся гематому, слюноотделение и сосание крови повторяются попеременно [14]. Слюна клещей обладает сложным комплексом воздействий на организм прокормителя, включающие антигемостатическое, анальгезирующее и противовоспалительное, а также иммуномодулирующее [13,14,15,16,17,18].

## 2.2. Носители (хозяева)

Паразитирование клещей *Ixodes* было зарегистрировано на более чем 300 видах позвоночных хозяев.

Личинки и нимфы охотно питаются на ящерицах, птицах и мелких млекопитающих, а также на более крупных хозяевах, включая оленей, собак и кошек.

Взрослые клещи питаются на более крупных млекопитающих, особенно на копытных, а также на людях (на людей нападают и неполовозрелые клещи, - личинки и нимфы) [7,14]. *Ixodes persulcatus* нападает на более ограниченное количество млекопитающих хозяев, чем *I.ricinus* [19].

Был показан вертикальный путь передачи вируса в популяции мелких грызунов, например, красных полевок (*Myodes rutilus*), как в естественных условиях, так и в эксперименте при заражении сублетальными дозами вируса. Вирус КЭ выявляли у 90% новорожденных грызунов через 240-280 дней после экспериментального заражения их родителей методами ПЦР, ИФА и заражением биопроб. Послеродовая передача вируса может происходить также через молоко грызуна. Вертикальная передача вируса может происходить до, во время и/или после рождения детенышей грызунов с высокой вероятностью. В природных очагах это может обеспечить долгосрочную персистенцию ВКЭ в популяции млекопитающих хозяев без вовлечения членистоногих переносчиков [20]. Таким образом можно признать что у ВКЭ существует два основных резервуара – клещи и грызуны.

## 2.3. Распространение антител к ВКЭ у животных

За последние несколько десятилетий был проведен ряд исследований по изучению серопревалентности антител к ВКЭ у различных видов диких и домашних животных. Эти данные также могут помочь в понимании роли конкретных видов животных в передаче и сохранении вируса КЭ. Недавно были проведены исследования распространенности антител и вирусов у диких и домашних животных с целью выявления видов, которые могут использоваться в качестве индикаторов природных очагов.

**Мелкие млекопитающие** играют важную роль в поддержании очагов КЭ двумя способами. Во-первых, грызуны и, в меньшей степени, землеройки являются основными прокормителями для личинок, а также нимф. Во-вторых, они являются, как мы уже писали выше,- резервуарными хозяевами для ВКЭ. При этом может реализоваться заражение при совместном кормлении, например личинка заражается, когда зараженная нимфа кормится на том же животном в непосредственной близости. При этом грызун не обязательно заражается сам [21]. Итак, можно с уверенностью сказать, что во многих отношениях грызуны так же необходимы, как иксодовые клещи для сохранения природного очага КЭ (рис. 8).



Рисунок 8 - Нимфы *I. ricinus* на лесной мыши (Mansfield K L et al. *J Gen Virol* 2009;90:1781-1794)

Последние исследования показали распространенность либо РНК ВКЭ или антител против ВКЭ у грызунов в различных странах. Было установлено, что распространенность антител в эндемичных районах составляет от 0% до 5,9%. Показатели серопревалентности до 12,5% были обнаружены у некоторых видов грызунов (например, у полевки береговой, *Myodes glareolus*) [22], что указывает на различную роль отдельных видов грызунов в очаге КЭ. Вирусная РНК также может быть найдена у диких грызунов, с еще более высокой распространенностью до 15% [23]. В эксперименте при заражении серой полевки (*Microtus arvalis*) вирус клещевого энцефалита обнаруживался в течение как минимум 3 месяцев [23], РНК ВКЭ обнаруживаются в мозге экспериментально инфицированных полевок в течение 168 дней. Вирусная РНК КЭ была обнаружена в мозге естественно инфицированных полевок в Финляндии после зимы, но до начала сезона активности клещей. Таким образом, грызуны наряду с трансстадийно инфицированными клещами, по-видимому, играют определенную роль в "перезимовке" ВКЭ.

Роль отдельных мышей и полевок, *Apodemus flavicollis* и *Myodes glareolus*, соответственно, как носителей (хозяев) вируса КЭ была доказана изоляцией штаммов вируса в естественных условиях и экспериментально [21-23]. *Apodemus sylvaticus*, по-видимому, поддерживает сохранение вируса, о чем свидетельствуют высокие показатели серопревалентности в Швейцарии [24]. Achazi et al. [25] обнаружили ВКЭ с использованием молекулярных методов у 6 видов грызунов в Германии: *Apodemus agrarius*, *Apodemus flavicollis*, *Apodemus sylvaticus*, *Microtus arvalis*, *Microtus agrestis* и *Myodes glareolus*. Показатели серопревалентности у грызунов разных районов варьировали от 0% до 72% (табл. 3).

Кожух и др. в исследовании, проведенном в Словакии, выявили до 50% серопревалентности у ежей, и даже выделили штамм ВКЭ от ежа. Кроме того вирус клещевого энцефалита был выделен из мозга обыкновенной бурозубки, *Sorex araneus* [26]. Согласно более ранним исследованиям, у европейского крота (*Talpa europaea*) также может развиваться выраженная виремия и, следовательно, он может выступать в качестве поддерживающего хозяина в естественном цикле передачи.

Кроме того, обнаружены антитела к ВКЭ у лис, которые коррелируют с серопревалентностью у человека. Антитела к вирусу клещевого энцефалита у лис в различных областях Германии, колебалась от 0% в Бранденбурге, до 10% в Оденвальде и Таунусе и до 35% в Шварцвальде [27].

Таблица 3. Распространенность антител против КЭ у диких животных в различных европейских странах

Страна	Животное	Распространенность в %	Литература
Bornholm Archipel (Дания)	Олени	83	Freundt [31]
Aland Archipel (Финляндия)	Грызуны	0,6	Han et. Al. [5]
Австрия	Желтогорлая мышь ( <i>Apodemus flavicollis</i> )	47,9	Labuda et.al.[21]
Австрия	Рыжая (лесная) полевка ( <i>Myodes glareolus</i> )	29,4	Labuda et.al.[21]
Словакия	Олени	35,3	Labuda et.al.[32]
Словакия	Кабаны	36,8	Labuda et.al.[32]
Словакия	Грызуны	14	Labuda et.al.[32]
Чехия	Грызуны	14,6	Gresikova et.al. [57]

Также ряд других промысловых животных были проверены в качестве индикаторов циркуляции ВКЭ. Исследования в Германии показали, что уровень серопревалентности у благородных и северных оленей достигал 72% [28]. Аналогичный показатель в 83% был зарегистрирован в Дании в популяции красного оленя [29]. Исследование благородных оленей в Словакии показало уровень антител в 35% [30].

Таким образом некоторые виды животные могут быть важным индикатором наличие природного очага КЭ.

Был также проведен ряд исследований серопревалентности у коров, овец и коз в разных странах. В большинстве исследований, доля сероположительных животных составляет около 5%. Недавнее исследование, проведенное в нескольких федеральных землях Германии, выявило

показатели серопревалентности от 0% до 43% у коз и овец, в некоторых областях Германии уровень распространенности антител у коров достигал 60% [28].

К сожалению в Казахстане достоверных исследований по распространению КЭ у животных практически не проводилось.

#### **2.4. Клинические проявления клещевого энцефалита у животных**

Ветеринарным аспектам КЭ уделяется мало внимания, в течение долгого времени КЭ считался проблемой исключительно для домашних жвачных животных из-за возможности передачи вируса клещевого энцефалита через молоко. Хотя число таких случаев постоянно сокращается с введением в практику кипячения молока и общим улучшением санитарно-гигиенических условий в животноводстве, козы, овцы и даже коровы в Европе по-прежнему могут содержаться на традиционных пастбищных фермах, где они подвергаются воздействию инфицированных ВКЭ клещей [31,32]. Т.о., даже в промышленно развитых странах потребление сырых молочных продуктов продолжает оставаться фактором риска заражения КЭ. По мере того как в обществе развивается тенденция к предпочтению натуральных продуктов, в будущем также могут наблюдаться алиментарный путь заражения КЭ.

**КЭ у собак.** Заражение в Европе собак КЭ является частым событием в эндемичных районах, с расчетным ежегодным риском около 11,6% [33]. Общая серопревалентность в популяции собак была исследована в нескольких странах: Швейцарии - 3.6–5.9% [34], Греции - 1-8% [35], Германии - 2.1–42.7% [36,37], Бельгии - 0.1% [38], Дании - 4.8–30% [39], Чехии - 3.3–11.3% [40,41], Норвегии - 16.4% [42], Финляндии - 6-40% [43] и Австрии - 13.3–24% [33,44]. Клещи *Dermacentor reticulatus* могут играть важную роль в передаче ВКЭ собакам [45] и был зарегистрирован всего 1 случай заражения собаки в Чехии сырым козьим молоком [40].

У большинства собак какие-либо клинические признаки не развиваются. Собаки менее восприимчивыми, чем люди, однако летальный исход в течение первой недели заболевания зарегистрирован в 16-50% клинически манифестных случаев у собак. Инфекция может привести как к острому течению заболевания, с полной ремиссией симптомов в течение 1-2 недель (31-59%), так и развитию длительного течения с медленным восстановлением (12-25%), при этом часто остаются последствия в виде парезов, атрофии мышц, эпилептического синдрома или слепоты [40,46,47].

**КЭ у лошадей.** Имеется 4 опубликованных исследования, в которых клинические описаны неврологического расстройства у лошадей, вызванные ВКЭ. 8 случаев КЭ с клиническими симптомами у лошадей были описаны в Австрии, причем в 2 случаях животные болели тяжело [29]. 1 из 3 больных животных в Германии погибло [30] и позже снова в Германии, было зарегистрировано несколько случаев, когда животных пришлось забить [31].

Клиническая картина у лошадей похожа на клинику у собак,- широкий спектр неврологических симптомов: атаксия, тонико-клонические судороги, апатия и ступор, потеря аппетита, мидриаз и измененные реакции на внешние раздражители.

Манифестное проявление КЭ у лошадей событие редкое. Исследования серопревалентности КЭ у лошадей показало распространенность анти-ВКЭ-антител от 13% до 26,1% в Австрии [29,32] до 2,9% в центральной Германии [30] и 5,2% - 23,4% в Южной Германии [31,33]. В то же время не было положительных находок при исследовании 40 лошадей в Венгрии [34], и 2349 лошадей в Чехии [35].

**КЭ у сельскохозяйственных жвачных животных.** У жвачных животных не развиваются какие-либо клинические симптомы, и даже после экспериментальной инфекции небольшое повышение температуры тела является редкой находкой [55,56]. Тем не менее у инфицированных животных развивается вирусемия длительностью до 19 дней [57].

Даже если вирусемия длится менее 1 недели, вирус начинает выделяться с молоком и обуславливает заразность сыра и других молочных продуктов, приготовленных из молока не прошедшего термическую обработку. Потребление таких продуктов может привести к алиментарному заражению людей. В Германии в результате потребления сырого овечьего молока (Dobler, 2016) отмечены случаи заражения людей.

При исследовании в эндемичном регионе в Польше вирус клещевого энцефалита был обнаружен в молоке у овец (22.2%), коз (14.8%) и коров (11.1%) [58]. У коз и овец иммунный ответ сохраняется не менее 28 месяцев [59,60].

**КЭ у промысловых животных (олени, кабаны, лисы).**

**Косули** (*Capreolus capreolus*) являются наиболее распространенными оленями в Германии, разделяя среду их обитания с клещами. Они хорошо известны как хозяева для нимф и взрослых клещей и, таким образом, так же важны для поддержания популяции клещей, как мелкие млекопитающие для личинок и нимф. Часто встречаются сотни клещей на одном животном, и, следовательно, вероятность заражения косули в эндемичных районах довольно высока [61]. Однако клинические признаки у косуль никогда не описывались. Многие исследователи считают, что положительные серологические данные могут быть очень полезны при поиске возможных эндемичных зон КЭ, в частности в низкоэндемичных районах, в которых случаи КЭ у людей спорадические.

**Кабаны.** Дикие кабаны (*Sus scrofa*) присутствует по всей Европе и обычно также сильно поражены клещами. Нет данных о клинических проявлениях КЭ у диких кабанов. Проведенные исследования серопревалентности антител против ВКЭ у диких кабанов, показали высокий

процент животных с антителами в районах, где нет зарегистрированных случаев клещевого энцефалита человека [62]. Серологическое исследование диких кабанов в Бельгии выявило наличие антител к ВКЭ у 2,9% из 238 исследованных животных, несмотря на то что Бельгия традиционно считается свободной от КЭ [32,63,64]. Исследование, проведенное в Чехии, выявило положительную связь между числом добытых диких кабанов и случаями заболевания людей [65].

**Олени.** В Финляндии у 0,74% лосей (*Alces alces*) и белохвостых оленей (*Odocoileus virginianus*) обнаружены антитела к ВКЭ, авторы рекомендуют использовать такие данные в качестве индикатора местного риска заражения человека КЭ [66].

**Лисы.** В последнем отчете было обнаружено, что каждая третья лисица (*Vulpes vulpes*) в Юго-Западной Германии имеет антитела против ВКЭ [67,68].

**КЭ у птиц.** Известно, что птицы легко поражаются иксодовыми клещами и являются основными объектами для транспортировки клещей на большие расстояния. В Швеции во время ежегодного перелета более 1000 клещей было собрано с птиц, и у 0,52% из них обнаружили РНК ВКЭ [71]. Исследования в Эстонии, которые обнаружили зараженность нимф у 0.4% обследованных особей [72], в Швейцарии – 0.27% [73] и в Латвии - 14% [74], продемонстрировали возможность того, что вирус клещевого энцефалита может переноситься птицами в клещах на большие расстояния (рис. 9).



Рисунок 9 Клещи, присосавшиеся вокруг глаз дрозда (J. Occi, with permission).

У некоторых видов птиц, таких как домашний воробей (*Passer domesticus*), чечетка (*Acanthis flammea*), перепелка (*Coturnix coturnix*) и утка (*Anas platyrhynchos*), либо обнаруживался вирус, либо даже умеренная виремия после заражения. Еще одно исследование показало, что присутствие ВКЭ, варьируется в зависимости от сезона и видов птиц. Показатели распространенности выше 50% указывают на то, что некоторые виды птиц, как дрозд рябинник (*Turdus pilaris*), зяблик (*Fringilla montifrigilla*), и обыкновенная горихвостка (*Phoenicurus phoenicurus*) также могут играть определенную роль в качестве дополнительного хозяина, для ВКЭ [75].

Т.о., ВКЭ был выделен из широкого круга птиц многих семейств, включая мигрирующие виды, которые могут иметь важное значение для распространения вируса. Sander et al. обнаружили 4 вида клещей, включая личинок, нимф и самок инфицированных *I. ricinus*, на 11 видах птиц в дельте Дуная [76].

По нашему мнению клещевые природные очаги, в особенности с 3-х хозяиным циклом, являются чрезвычайно стойким биоценотическим образованием. При этом вирусы имеют большой спектр млекопитающих хозяев и несколько видов клещей переносчиков, что позволяет природному очагу сохраняться неограниченно долго даже при значительных изменениях экологических условий. Люди, как правило, случайно вторгаются в это цикл, являясь «случайными носителями», однако в определенных регионах, например в Алматинской и Восточно-Казахстанской областях, растущие населенные пункты, могут распространяться на территорию природного очага и факторы риска заражения превращаются из случайности в закономерность. Примером этого является г. Алматы.

Т.о., основным резервуаром ВКЭ по нашему мнению являются клещи, играющие центральную роль в естественном цикле ТБЭВ, второстепенным резервуаром являются мелкие млекопитающие, но крупные позвоночные, а также птицы играют важную роль в распространении и поддержании природного очага [77,78].

### **3. Эпидемиология КЭ.**

Люди в основном заражаются через укусы клещей, но передача вируса возможна также через употребление сырого козьего, коровьего и овечьего молока или молочных продуктов кустарного производства, полученных из молока, не прошедшего термическую обработку [79]. Примерно 1% всех случаев КЭ у людей, вероятно, связаны с употреблением зараженного сырого молока и молочных продуктов от зараженных животных [80].

В Казахстане молочный фактор в эпидемиологии КЭ до сих пор практически не изучался.

Распространенность природных очагов КЭ в мире представлена на рисунке 7.

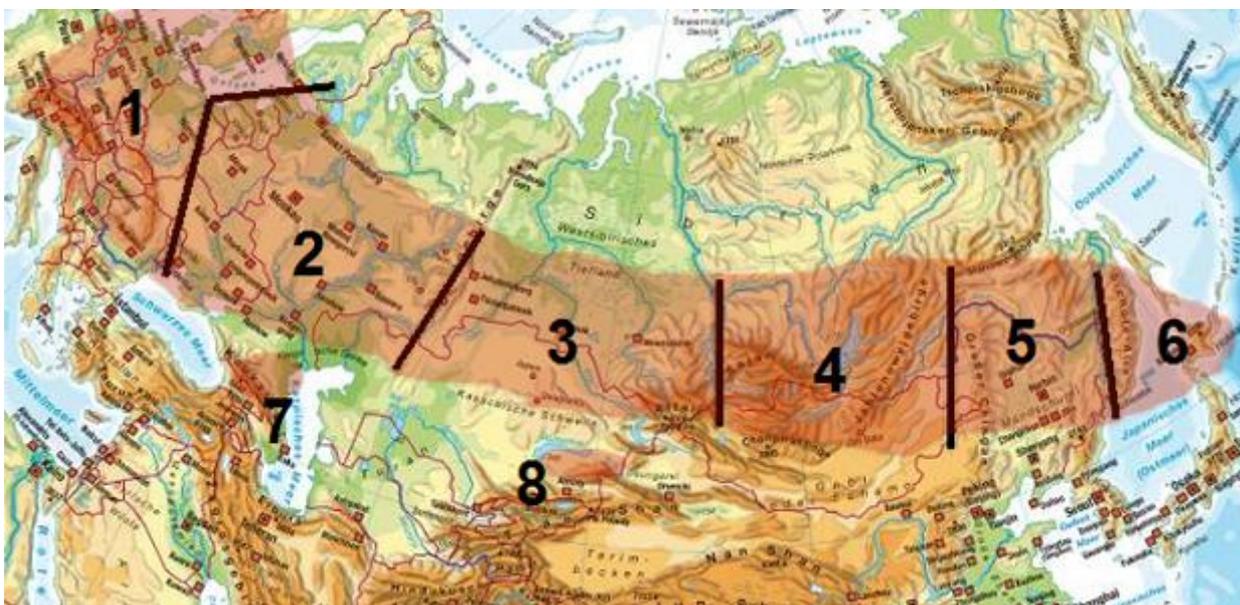


Рисунок 7 Классификация природных очагов КЭ по Коренбергу: (1) Центральноевропейский-Средиземноморский; (2) Восточноевропейский; (3) Западно-Сибирский; (4) Центрально-Сибирский-Забайкальский; (5) Хинган-Амурский; (6) Тихоокеанский; (7) Крымско-Кавказский; (8) Казахско-Центральноазиатский [81]

### 3.1 Молекулярная эпидемиология.

Известно, что в Западной Европе преобладает европейский подтип ВКЭ (ТБЕV-EU). Однако в странах Балтии и в некоторых частях Финляндии были выделены и идентифицированы штаммы вируса сибирского и дальневосточного подтипов. Согласно результатам, полученным российскими исследователями, сибирский подтип попал в страны Балтии относительно недавно, одновременно со строительством Транссибирской железной дороги [82]. В то же время идентификация штаммов вируса в Сибири показывает, что некоторые из циркулирующих в Сибири штаммов относятся к европейскому и дальневосточному подтипам, также Европейский подтип был обнаружен в Южной Корее [83,84]. Все эти данные также можно объяснить заносом клещей, зараженных ВКЭ соответствующего подтипа в другие регионы на перелетных птицах.

#### Европейский подтип ВКЭ

Европейский подтип (или Западный подтип) ВКЭ (ТБЕV-EU), распространен в основном в Европе. Однако штаммы этого подтипа могут встречаться и в других регионах, как было сказано выше, вплоть до Южной Кореи, самого восточного региона, где ТБЕV-EU был обнаружен до сих пор

[32,83,85]. В Центральной Европе пока обнаруживается только европейский подтип (ТВЕВ-EU), в Прибалтике больше чем 80% штаммов принадлежат

европейскому подтипу. В Западной и Восточной Сибири, только низкий процент (<10%) выделенных штаммов ВКЭ характеризуется как европейский подтип [83,86,87].

Согласно филогенетическим данным, европейский подтип является самым молодым из всех подтипов ВКЭ. Эти данные указывают на то, что около 3000 лет назад европейский штамм отделился от вируса-предка и мигрировал на Запад. По-видимому, произошло несколько волн распространения и миграции. В Германии интенсивные исследования конкретных очагов КЭ показывают, что в каждом очаге преобладает определенный и четко идентифицируемый штамм вируса. Штаммы КЭ, по-видимому, стабильны в последовательностях генов E в течение десятилетий, как показано в Финляндии (штамм Кумлинге) и Австрии (штамм Циллерталь) [32].

На наш взгляд ведущую роль в распространении вируса КЭ играют птицы, в особенности перелетные, которые могут перемещать зараженных вирусом клещей на большие расстояния.

Анализ генов E ВКЭ различных штаммов показывает своего рода географическую кластеризацию, например в Скандинавии, Германии, Чехии или Словакии. Но обнаруживаются отдельные штаммы, которые генетически связаны со штаммами с других территорий, располагающихся на больших расстояниях, например немецкие штаммы, которые похожи на российские или скандинавские штаммы. Четкая классификация европейских штаммов по генетическим кластерам или ветвям все еще отсутствует и ожидает анализа большого числа штаммов из различных частей Европы.

Ряд европейских штаммов ВКЭ, циркулирующих в природе, показали изменения патогенности, в частности снижение нейтроинвазивности [87].

Европейские штаммы вызывают, в основном двухволновое течение и не вызывают хронического течения КЭ. Летальность при этом колеблется от 1% до 2%. Тяжелые последствия и смертельные случаи в основном наблюдаются у пожилых пациентов.

### **Дальневосточный подтип ВКЭ.**

Дальневосточный подтип ВКЭ (ТВЕВ-FE), в основном встречается на Дальнем Востоке Евразии [3, 89-96], однако этот подтип в отдельных случаях обнаруживается и в других регионах Евразии, включая страны Балтии, Крым, Молдова, Беларусь, а также в Коми, Башкирии, на Урале, Сибири и европейской части России [88,97-100].

ВКЭ-ДВ может вызывать различные формы заболевания, от субклинических до тяжелых, даже смертельных [101,102].

В рамках данного подтипа описано по крайней мере 4 отдельные группы (линии) ВКЭ:

- первая группа штаммов, аналогичных штамму Софьин, который был выделен в Хабаровском крае России в 1937 году из мозга погибшей пациентки (Зильбер, 1939) [103] и включает штаммы с Дальнего Востока России, Японии, Китая, Латвии и европейской части России [94,95];

- вторая группа штаммов, аналогичных штамму Осима, выделенному в Японии на острове Хоккайдо, образует отдельный кластер по филогенетическим дендрограммам, который существенно отличается от штаммов группы Софьин [3,89,90] и включает штаммы из Японии, Китая, и Крыма [94,95];

- третья группа штаммов, аналогичных китайскому штамму Senzhang, который был выделен из мозга пациента в 1953 [92] году, штамму MGJ-01, выделенного из сыворотки крови пациента в Китае [104] и других штаммов с Дальнего Востока России;

- кроме того, описана четвертая группа, образованная штаммами из Японии (Cam586/97(AB237185), Cam588/97(AB237186)) [96].

Время дивергенции между различными кластерами дальневосточного подтипа оценивается примерно от 470 до 650 лет назад.

Кроме того, были описаны некоторые уникальные варианты вирусов. В 1999 году на юго-востоке Новосибирской области, были зарегистрированы случаи геморрагических форм КЭ со смертельным исходом [105] ранее инфекции с геморрагическим синдромом не были описаны при КЭ, хотя некоторые другие клещевые флавивирусные инфекции например, Омская геморрагическая лихорадка и Кьясанурская лихорадка могут сопровождаться геморрагическим синдромом. Секвенирование фрагмента гена E 6 образцов этих штаммов показало, что эти варианты ВКЭ соответствуют дальневосточным штаммам, а ряд наблюдаемых нуклеотидных замен (и аминокислотных замен в соответствующем фрагменте белка E) ранее не были описаны. Таким образом, появление новых вариантов высокопатогенного, атипичного вируса клещевого энцефалита может свидетельствовать о продолжающейся эволюции вирусов этой группы.

В 2004 году штамм ВКЭ Глубинное/2004 был выделен из мозга умершего больного в Приморском крае Дальнего Востока России. Секвенирование его генома показало, что этот вариант ВКЭ соответствует дальневосточному подтипу, но имеет 53 или 57 замен в аминокислотной последовательности полипротеина по сравнению с дальневосточными штаммами 205 (DQ989336) [106] или Софьин (AB062064) [107], соответственно, и 14 из этих замен уникальны и не описаны ранее [108].

Исследователями также установлено, что Глубинное/2004 обладает более высоким уровнем продукции инфекционных вирусных частиц на ранних стадиях инфицирования в клеточных культурах по сравнению с 205 другими дальневосточными штаммами [108].

### **Сибирский подтип.**

Сибирский подтип (ТБЕV-Sib) является наиболее распространенным и встречается почти повсеместно в природных очагах КЭ. Он был обнаружен в большинстве регионов России, включая центральные и северо-западные регионы, Урал, Западную и Восточную Сибирь, Дальний Восток и др. [82, 88, 96, 109-111], а также в Монголии [112], Кыргызстане [113-116], в Финляндии и странах Балтии [88,117], Украине [96, 116] и на Балканском полуострове [116].

В Казахстане по РНК выделенной из клещей в Алматинской области также идентифицирован сибирский подтип [114].

Сибирский подтип ТБЕV-Sib считается наиболее генетически гетерогенным, с уровнем замещения нуклеотидов около 5,4% в пределах подтипа [118].

На основе электронного анализа белковых последовательностей в аминокислотной позиции 234 и 431, были определены две генетические линии:

- одна линия, с эталонным штаммом Заусаев (AF527415), по характеристике H234/A431,

вторая линия, с эталонным штаммом (AF069066), по характеристике Q234/T431 [119,120].

Позже в рамках сибирского подтипа (ВКЭ-Сиб) были описаны “Балтийская линия” [117,121–123] и “Европейский топовариант” [124].

Также гетерогенность сибирского подтипа продемонстрирована молекулярной гибридизацией нуклеиновых кислот с 2-мя субгенотипоспецифическими зондами (обозначенными как 3А и 3В), дифференцирующими линии/субгенотипы “Васильченко” и “Заусаев” сибирского подтипа (рис.10). Линии Заусаева и Васильченко были обнаружены в различных регионах Евразии в различных соотношениях, причем некоторые штаммы ВКЭ сибирского подтипа не смогли отнести ни к одной из этих линий.

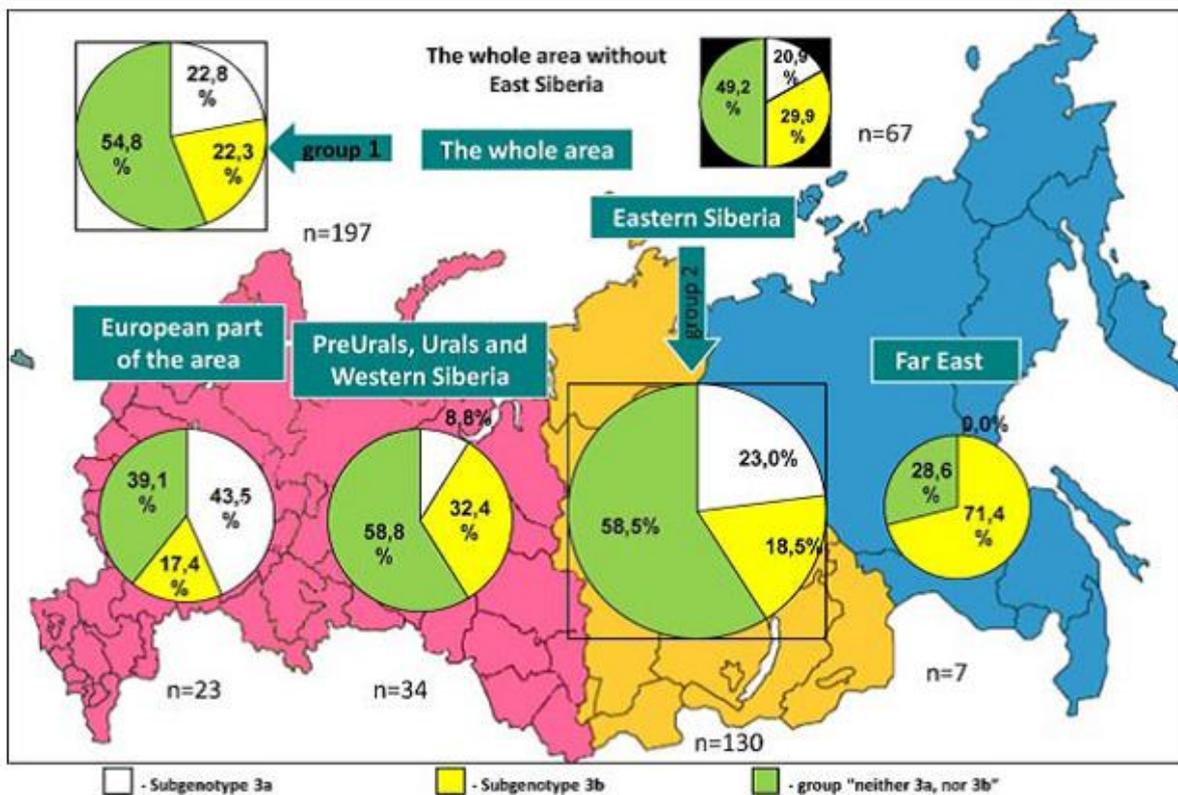


Рисунок 10 Распределение субгенотипов сибирского подтипа определенных на основе молекулярной гибридизации 197 штаммов с олигонуклеотидными зондами [88].

### Новые подтипы ВКЭ

В дополнение к 3 общеизвестным подтипам ВКЭ были описаны 2 группы штаммов, которые предположительно являются новыми подтипами ВКЭ.

В настоящее время штаммы из потенциального четвертого подтипа, с прототипным штаммом 178-79 (EF469661), и пятого, с прототипным штаммом 886-84 (EF469662, KJ633033) обнаружены в Бурятии, Иркутской и Читинской областях Восточной Сибири (рис. 9). Следует отметить, что в настоящее время обнаружены и генетически охарактеризованы только один штамм четвертого подтипа и около 20 штаммов пятого [88,116,117]. Эти штаммы (называемые “группой 886-84”) образовали независимый кластер на дендрограмме ВКЭ и не имели близких гомологий с любыми штаммами 3 основных подтипов. Внутри группы наблюдается высокая гомология (более 98%) нуклеотидных последовательностей, а генетические различия с другими подтипами - более 12% [118].

Штаммы ВКЭ “группы 886-84” были изолированы от клещей и мелких млекопитающих, собранных в Иркутской области, Бурятии и Забайкалье в 1984-1990. 2 штамма ВКЭ, похожие на штаммы 886-84 были выделены из таежного клеща в 1999 году и 1 штамм из *Myodes rutilus* в 2010 году в Забайкалье [125,126]. Также в 2010 году был опубликован отчет о случае

смертельного менингоэнцефалита в Монголии, вызванного изолятом ВКЭ, имеющим высокую степень гомологии во фрагменте гена Е (98,5%) со штаммами группы 886-84. Этот случай описан в Булганском аймаке, граничащем на юге с очагами, где ранее выделялись штаммы группы 886-84 (рис. 11) [127].



Рисунок 11 Область циркуляции штаммов группы “886-84” ВКЭ [88].

### 3.2. Распространенность (“seroprevalence”) КЭ у людей.

Показатели распространенности антител против ВКЭ (и других патогенов) используются для оценки бремени инфекции в популяции. Хотя эти показатели зависят от ряда различных факторов, эти данные по крайней мере служат в качестве приблизительного указания на наличие или отсутствие КЭ в данном регионе.

В европейских странах имеющиеся показатели серопревалентности в разных странах в общей популяции колеблются от 0% до 39%. Причем эти исследования были проведены до введения массовой вакцинации. Самые высокие показатели встречаются в определенных географических местах, например 39% на финских островах в Балтийском море. Обычно показатели серопревалентности в европейских популяциях колеблются от 0% до 5% (табл. 4).

В то же время другие исследования, показали более высокие значения у определенных групп населения, например, >30-40% в некоторых группах работников лесного хозяйства в Польше (табл. 5).

Эти данные свидетельствуют о том, что риск заражения КЭ может быть высоким как в подвергшейся воздействию общей популяции, так и в группах высокого риска.

Таблица 4. Распространенность антител против вируса КЭ в общей популяции различных европейских стран

Страна	Распространенность в %	Литература
Vonholm (Дания)	1,4	Kristiansen [5]
Эстония	0-5	Vasilenko et.al. [5]
Aland Archipel (Финляндия)	5	Han et.al. [5]
Литва	3	Juceviciene et.al. [5]
Норвегия	2,4	Scapaas et.al. [5]
Польша	4,8 – 6,5	[5]
Чехия	15 -28	Gresikova et.al. [57]
Швейцария	0,5 – 5,0	Matile et.al. [36]
Hunchun (Китай)	10,9	Satz [5]

В свою очередь мы провели изучение распространенности IgG к вирусу КЭ (в ИФА) в популяциях, проживающих на территории нескольких природно-очаговых территорий КЭ в Алматинской области. Было обследовано 527 человек, критериями отбора были, - укусы клещей в анамнезе и отсутствие вакцинации против КЭ.

Проведенный анализ полученных результатов позволил нам выделить несколько типов природных очагов (эндемичных регионов) КЭ по степени их эпидемической активности, от менее активных к более активным:

6) г.Талдыкорган, отсутствие очага, - выявлено только 2,2% (из обследованных 92) людей с антителами, отсутствуют сомнительные результаты. Положительные результаты получены у 2 человек, заразившихся, по видимому, в другой местности. Дополнительным показателем отсутствия эндемичности может служить на наш взгляд отсутствие сомнительных результатов (т.е. низких титров IgG).

5) г. Алматы, умеренная активность очага – 5,2% положительные и 3,2 – сомнительные соотношение 1,5 : 1 (всего 8,4%, из обследованных 192, жителей имели контакт с вирусом в более ранний период).

4) Алакольский район Алматинской области, село Жаланды, очаг средней активности, - положительный результат - у 14,6% жителей, сомнительный - у 3,7%, всего 18,3% из 82 обследованных (соотношение как 4 : 1). Т.е. антитела к ВКЭ в данном очаге имеются у каждого пятого жителя. Село расположено на поросших травой холмах, лесная зона находится на некотором отдалении.

3) г. Текели, активный очаг - 26,4% населения (из обследованных 72 человек) имели положительные результаты, 5,5% - сомнительные, всего 31,9% (соотношение как 5 : 1), т.е. – треть населения имела контакт с вирусом. Расположен в поросшей густым лиственным лесом долине на слиянии двух рек, на окружающих склонах гор также имеется смешанный лес.

Таблица 5. Серопревалентность антител против КЭ в группах высокого риска различных европейских стран

Страна	Группа риска	Распространенность в %	Литература
Vornholm (Дания)	Работники леса	16	Kristiansen [5]
Германия	Работники леса	5,6 – 7,2	Satz [5]
Alsace (Франция)	Работники леса	8	Colland et.al. [5]
Польша	Работники леса	20 - 40	Satz [5]
Швейцария	Работники леса	4,7	Matile et.al. [36]
Венгрия	Работники леса	3,3	Molnar [5]

2) Алакольский район Алматинской области, небольшой поселок Кокжар, очень активный очаг, - положительный результат выявлен у 5(55,5%) из 9 обследованных жителей, сомнительный результат выявлены у 1(11,1%), всего – у 6(66,6%) (соотношение как 5 : 1). Т.е. антитела к ВКЭ в данном очаге имеются у двух из трех жителей. Поселок расположен в Жаландинском сельском округе в горах в лесной зоне.

1) Алакольский район Алматинской области, село Лепсинск, гиперэндемичная зона, - положительный результат выявлен у 70,0% (из обследованных 80) населения, сомнительные результаты - у 8,75%, всего 78,75% (соотношение как 8 : 1). Т.е. антитела к ВКЭ в данном очаге имеются у трех из четырех жителей. Расположен в широкой горной долине, склоны которой поросшие густыми смешанными лесами, по долине протекает река, с впадающими в нее мелкими речками, поймы всех рек также заросли густыми лиственными лесами.

Таким образом, можно считать, что показателем эпидемической активности природного очага КЭ являются:

- процент населения с наличием антител (IgG) к ВКЭ
- наличие кроме бесспорно положительных результатов, с достаточно высокими титрами, результатов, как с низкими титрами, так и сомнительных результатов

- а также соотношение положительный/сомнительный результат,- чем выше активность очага, тем выше доля положительных результатов (5 : 1 и выше)

- отсутствие результатов с низкими значениями и сомнительных результатов на наш взгляд свидетельствует против наличия в данной местности природного очага КЭ.

Ранее проведенные исследования показали наличие антител к ВКЭ и у жителей ВКО – от 1,9 до 19,4% жителей эндемичных районов имели эти антитела [128]. Представление о распространенности природных очагов в РК пережили несколько этапов.

Так в приказе МЗ РК № 357 от 2007 г. № 357 [129], который в общих чертах повторен в СанПине от 2012 г. [130] эндемичными признаются Алматинская область (Талгарский, Енбекшиказахский, Карасайский, Раимбекский, Алакольский, Аксуский, Саркандский, Кербулакский, Ескельдинский, и Уйгурский районы, а также окрестности городов Алматы, Талдыкорган, Текели) и Восточно-Казахстанская область (Глубоковский, Зыряновский, Катон-Карагайский, Уланский, Шемонаихинский районы, а также окрестности городов Усть-Каменогорск, Зыряновск, Риддер), - т.е. всего 15 районов.

В то же время в Приказе Комитета здравоохранения Министерства образования, культуры и здравоохранения РК № 111 от 1998 г. [131], эндемичными признавались кроме Алматинской и Восточно-Казахстанской областей, еще Акмолинская, Костанайская, Карагандинская и Северо-Казахстанская области (всего 27 районов).

Проанализировав, имеющуюся в Казахстане базу данных по КЭ, представляющую собой, в основном, работы Казахского института эпидемиологии, микробиологии и инфекционных болезней (КИЭМИБ), лаборатории арбовирусных инфекций, мы пришли к выводу, что эндемичные по КЭ территории в РК распространяются еще шире (рис. 12) [132].

Причем события последних лет, а именно регистрация случаев КЭ в Акмолинской (9), Северо-Казахстанской (2), Костанайской (1), Жамбылской (1) областях, и даже в Кызылординской области (1), которая ранее не считалась эндемичной, а также положительные находки у клещей в этих регионах, подтверждают значительно более широкое распространение ВКЭ, чем принято обычно считать.

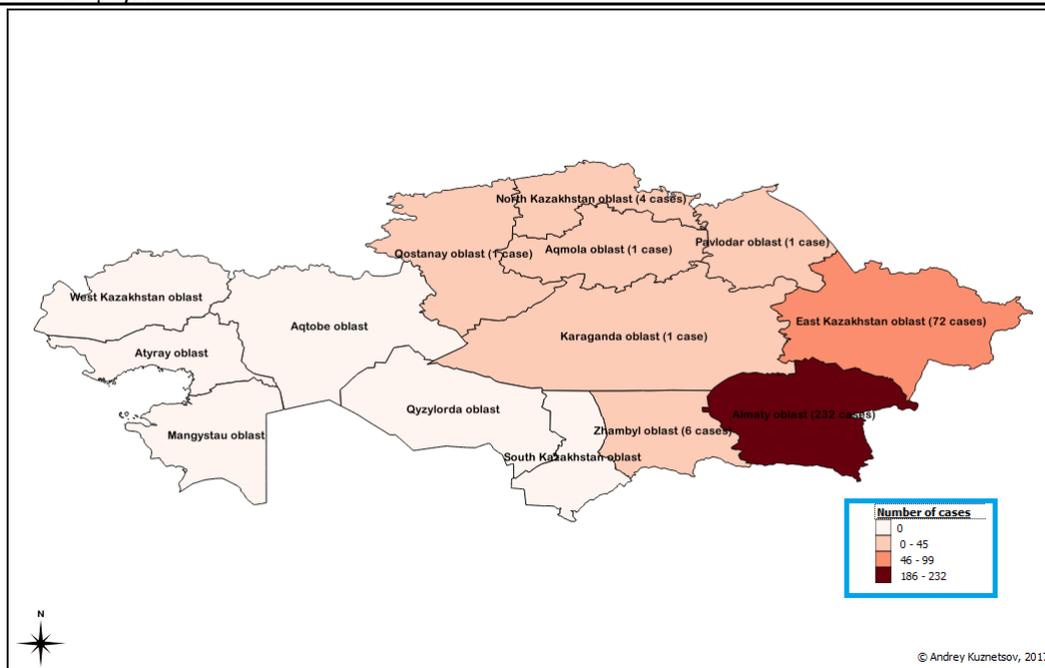


Рисунок 12 Обобщенные данные по эндемичным по КЭ территориям в РК [132]

### 3.3. Определение случая КЭ

Для унификации системы эпидемиологического надзора и мониторинга за инфекционными заболеваниями, принято разрабатывать стандартные определения случая различных заболеваний. Первое стандартное определение случая КЭ было принято в РК в 2006 г. [133]. Однако по нашему мнению в этом стандартном определении было два больших недостатка, - отсутствовал этап предположительного случая (подозрения на) КЭ, а также вообще не упоминался молочный фактор в вероятном случае.

Поэтому мы разработали следующее стандартное определение случая КЭ:

#### **Предположительный (подозрение на) случай/диагноз КЭ**

Острое заболевание, сопровождающееся лихорадкой и интоксикацией, развившееся в теплый сезон года, в течение месяца после посещения эндемичной по КЭ зоны или проживания в этой зоне, при отсутствии вакцинации против КЭ, и проявляющееся как минимум 4 из следующих признаков:

- Гиперемия и одутловатость лица
- Вялость или возбуждение
- Головная боль
- Тошнота или рвота
- Синдром менингита (ригидность затылочных мышц, Кернига, у детей – Брудзинского)
- Синдром энцефалита

**Вероятный случай/диагноз КЭ** соответствует предположительному случаю **И** при нахождении в эндемичной по КЭ зоне наличие как минимум одного из следующего фактора риска:

- Укус клеща или контакт с клещом
- Употребление сырого молока или молочных продуктов кустарного производства, полученных из молока без термической обработки
- Эпидемиологическая связь с подтвержденным случаем
- Однократный положительный агглютинационный серологический тест или однократный положительный результат на IgG к ВКЭ в ИФА.

**Подтвержденный случай/диагноз**

Как минимум один из следующих положительных результатов:

- Изоляция вируса из крови и/или спинномозговой жидкости
- Обнаружение РНК вируса клещевого энцефалита методом ПЦР в крови и/или спинномозговой жидкости
- Выявление антител класса IgM к вирусу клещевого энцефалита методом ИФА в сыворотке крови и/или спинномозговой жидкости
- Нарастание в ИФА титра (оптической плотности) антител класса IgG к вирусу клещевого энцефалита в парных сыворотках, взятых с промежутком в 7-14 дней
- Четырехкратное или более увеличение титра антител к вирусу клещевого энцефалита в парных сыворотках, взятых с промежутком в 7-14 дней в других серологических тестах
- Обнаружение вируса, его РНК или антигена в тканях ЦНС иммуногистохимическими методами при патанатомическом исследовании погибшего больного.

Выявление подозрения (предположительного случая) КЭ, предполагает взятие материала для лабораторно-этиологических исследований на КЭ, госпитализацию и лечение больного, передачу экстренного извещения на случай КЭ.

**3.4. Сезонность КЭ.**

В докладе ECDC показано, что большинство случаев КЭ было зарегистрировано в период с июня по октябрь [134].

В Казахстане в эндемичных регионах ведется регистрация нападения клещей. В Алматинском регионе в последние годы имеет место увеличение таких случаев (рис. 13) [135]. Так в 2013 г. 294 человека обратились по поводу укуса клеща в отдел паразитологии НПЦ СЭЭМ, в 2014 году таких людей было уже 472, а в 2015 г. – 595, т.е. имело место отчетливая тенденция по увеличению числа людей, обращающихся по поводу укуса клеща.

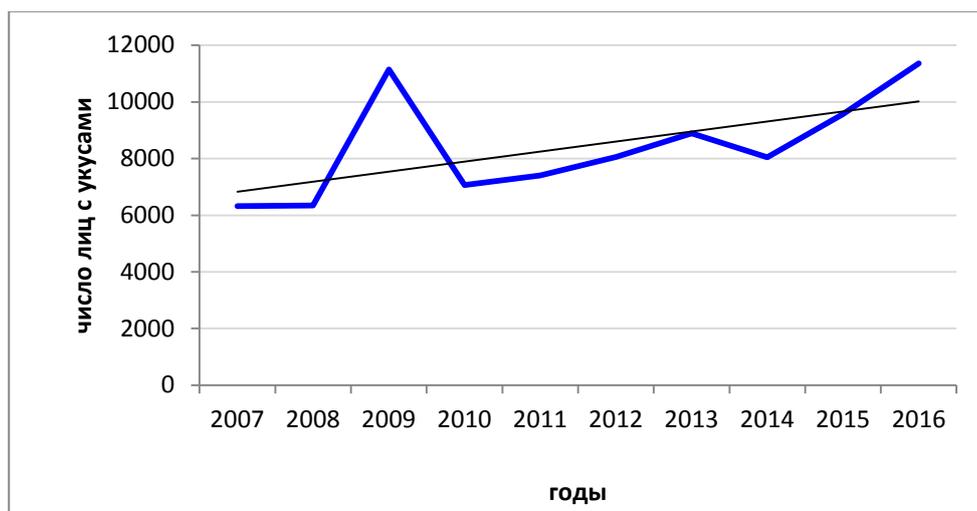


Рисунок 11- Динамика количества укусов клещей в Алматинском регионе РК.

Мы провели исследование сезонности нападения клещей и появления случаев КЭ в Алматинском регионе в последние годы на основе данных пилотного учреждения - НПЦСЭЭМ.

При анализе помесечной динамики обращения лиц, укушенных клещами, за 4 года, мы получили следующие данные (табл. 6, рис. 14)

Таблица 6. Месячная динамика обращаемости лиц, укушенных клещами в Алматинском регионе (2013-16 гг.)

мес \ годы	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	всего
2013	0	0	17	80	98	45	22	7	13	11	1	0	294
2014	0	1	9	114	201	76	30	13	14	11	3	0	472
2015	1	2	22	99	257	120	29	16	23	21	3	2	595
2016	1	1	64	99	203	111	22	0	0	0	0	0	500

За 4 года в Алматинском регионе число обращений по поводу укусов клещей выросло практически в два раза (с 294 до 595 случаев).

Наблюдается динамика расширения сезона укусов, если раньше все укусы регистрировались с марта по октябрь, то в последние годы, первые укусы регистрируются уже в январе-феврале, а последние в ноябре декабре, что по-видимому связано с аномальным потеплением в последние годы.

Тем не менее количество укусов возрастает в марте, достигает своего пика в мае, резко снижаясь уже в июле. Однако, значительное число укусов имеет место вплоть до октября, а единичные – и в ноябре-декабре. В сентябре-октябре отмечается некоторое осеннее повышение количества обращений по поводу укусов.

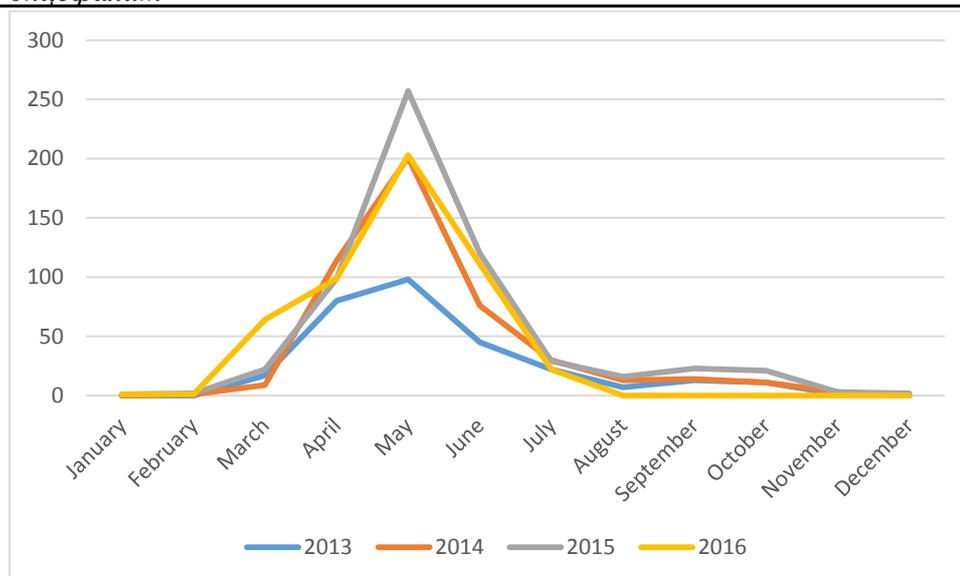


Рисунок 14- Помесячная динамика обращаемости лиц, укушенных клещами в Алматинском регионе (пилотное учреждение, 2013-16 гг).

Помесячная динамика обращений по поводу укусов клещей достаточно точно повторяется из года в год. Суммарное количество обратившихся с укусами клещей по месяцам в течение 2013-2016 гг. представлено в таблице 7.

Таблица 7. Суммарная ежемесячная динамика обращаемости лиц, укушенных клещами в Алматинском регионе (2013-16 гг.)

мес \ годы	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	всего
2013-2016	2	4	11 2	392	75 9	35 2	10 3	36	59	43	7	2	1861

Исходя из этих данных в сентябре-октябре просматривается второй подъем активности нападения клещей. Для более детальной характеристики динамики укусов клещей мы также провели недельный анализ обращаемости по поводу укусов клещей (рис. 15).

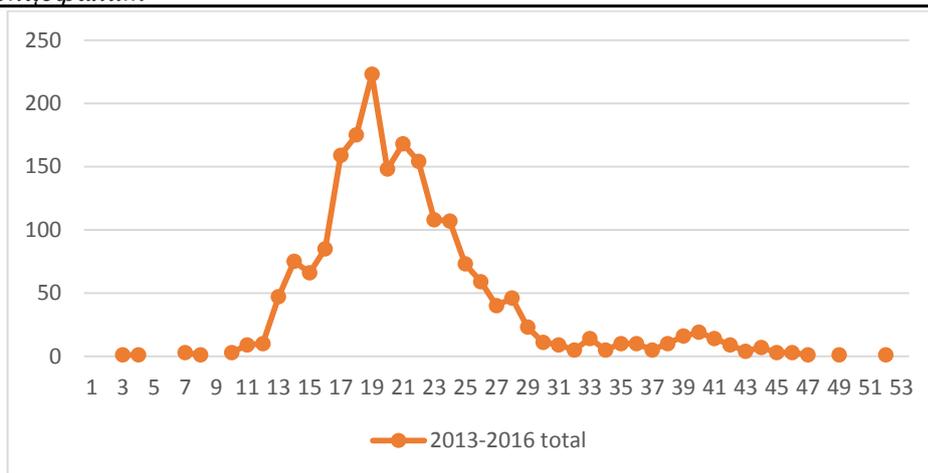


Рисунок 15 - Суммарная понедельная динамика обращаемости лиц, укушенных клещами в Алматинском регионе (пилотное учреждение, 2013-16)

На рисунке 15 видно, что пик укусов приходится на 19 неделю (7-13 мая), максимальное количество укусов регистрируется с 17 по 24 неделю (23 апреля– 17 июня). С 25 по 30 неделю (по 29 июля) идет спад обращаемости (укусов клещей), далее по 38 неделю регистрируется 5-10 обращений в неделю, а с 39 по 41 (24 сентября– 14 октября) неделю просматривается некоторое увеличение укусов (обращений), что можно трактовать как осеннюю вторую волну активности клещей в конце сентября – первой половине октября.

Также мы провели исследование снятых с укушенных лиц клещей на наличие антигена вируса КЭ (в ИФА), при этом выявлена следующая помесечная динамика за 4 года (рисунок 16).

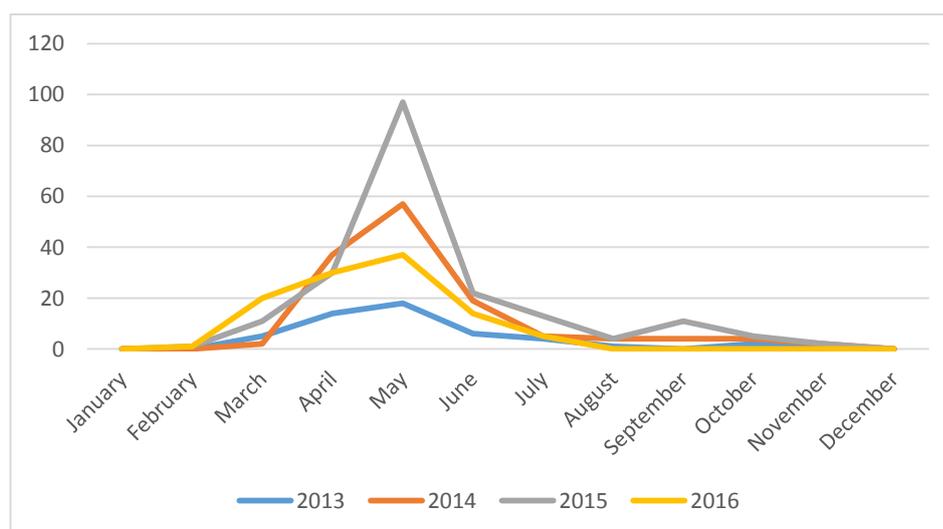


Рисунок 16 - Помесечная динамика обнаружения антигена ВКЭ в клещах, снятых с лиц, обратившихся в пилотное учреждение в Алматинском регионе в 2013-2016 гг.

Эта кривая в целом повторяет динамику укусов клещей с пиком в мае и второй волной в сентябре. Как видно из приведенных данных помесячная динамика сохраняя в целом единые тенденции несколько отличается из года в год. Так имеется определенная волнообразность, с 2013 по 2015 года имело место нарастание количества клещей с Аг ВКЭ, тогда как в 2016 наступил некоторый спад в этой динамике.

Так же и второй осенний подъем обнаружения инфицированных клещей, был выражен именно на подъеме количества укусов, и заболеваемости – в 2015 году.

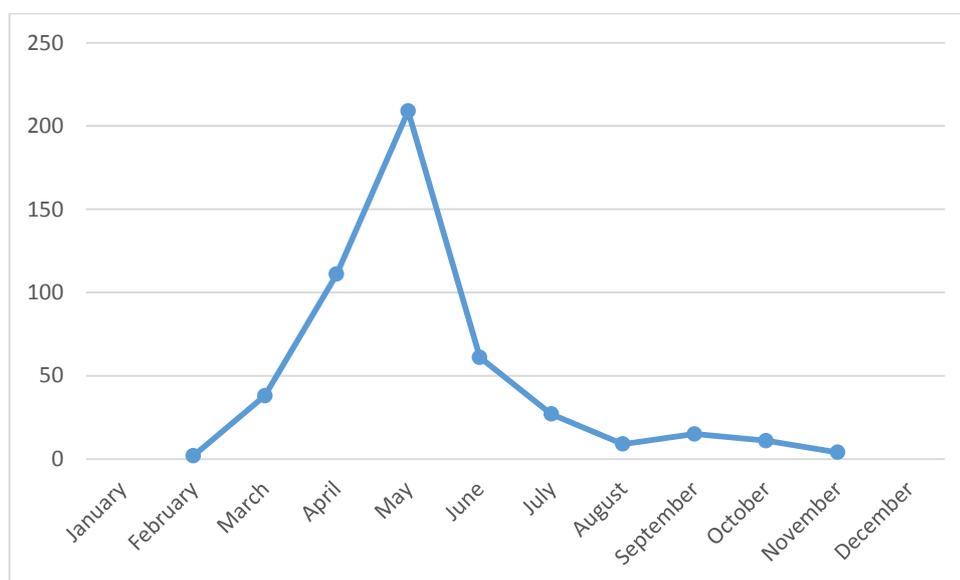


Рисунок 17 - Суммарная помесячная динамика обнаружения антигена ВКЭ в клещах, снятых с лиц, обратившихся в пилотное учреждение в Алматинском регионе в 2013-2016 гг.

Суммарная помесячная динамика обнаружения Аг ВКЭ у клещей представлена на рисунке 17.

Мы также провели анализ динамики регистрации вероятных и подтвержденных случаев в Алматинском регионе на базе пилотного учреждения.

Как видно из рисунка 18 общая тенденция появления вероятных случаев КЭ повторяется из года в год, однако, если в 2014 и 2015 годах пик количества вероятных случаев приходился на июль, то в 2013 и в 2016 – на май. Вторая волна заболеваемости (в октябре) зарегистрирована только в 2014 г.

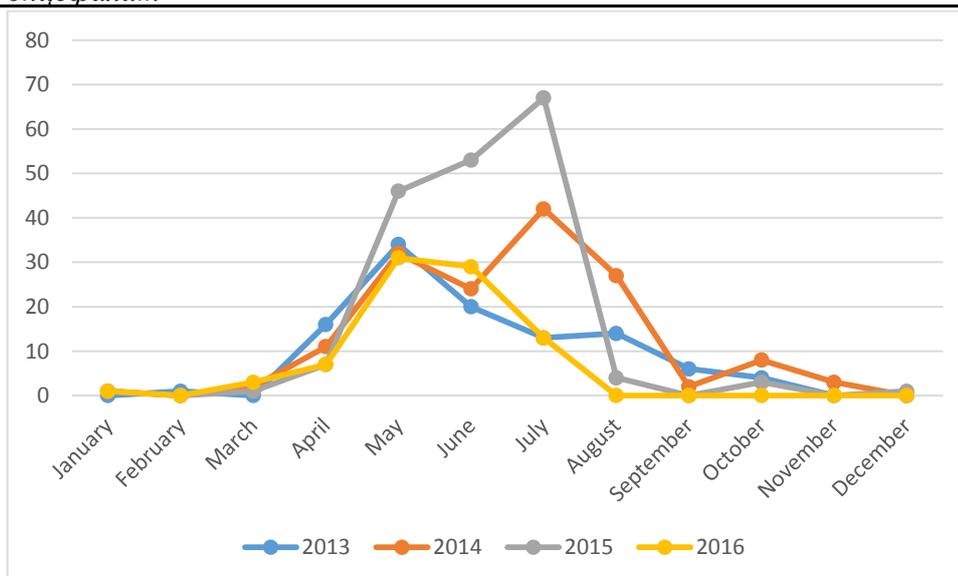


Рисунок 18 - Помесячная динамика выявления вероятных случаев КЭ в Алматинском регионе (пилотное учреждение, 2013-2016 гг.)

Регистрация вероятных случаев начинается с февраля и заканчивается декабрем, подъем заболеваемости начинается в апреле и заканчивается в августе, имеет место тенденция появления второй осенней волны – в октябре. Максимум заболеваемости приходится на май – июль.

Помесячная динамика появления подтвержденных случаев представлена на рисунке 19.

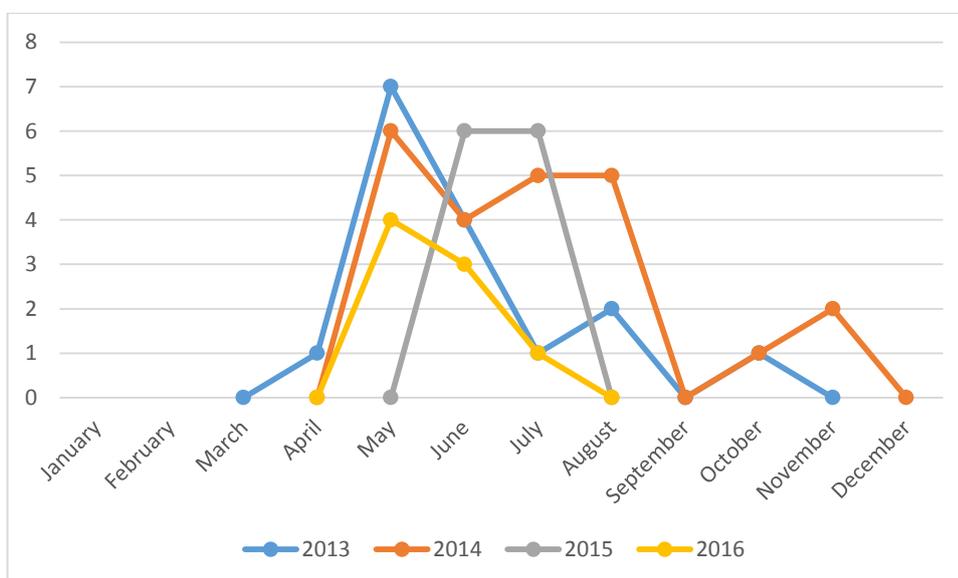


Рисунок 19 - Помесячная динамика выявления подтвержденных случаев в Алматинском регионе (пилотное учреждение, 2013-2016 гг.)

В 2013 году отмечено три волны – в мае, августе и октябре, в 2014 году имел место подъем с мая по август и вторая волна – в ноябре, в 2015 году подъем заболеваемости отмечен в июне-июле, а в 2016 году – в мае (рис. 19).

Анализируя соотношения укушенных и заболевших бросается в глаза значительное нарастание числа укушенных в особенности с 2013 по 2015 гг. Так, если в 2013 году в регионе обратилось за медицинской помощью по поводу укуса клеща 294 человека, то в 2014 году таких было уже – 472, а в 2015 – 595, т.е. за три года обращаемость возросла практически в два раза.

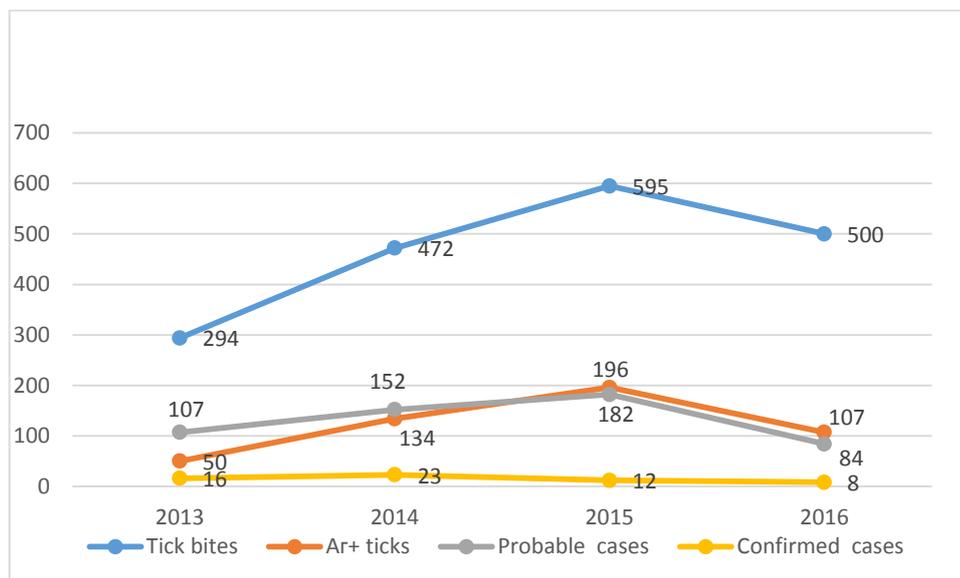


Рисунок 20 - Годовая динамика обращаемости по поводу укусов клещей, обнаружения антигена в снятых клещах и выявления вероятных и подтвержденных случаев КЭ в Алматинском регионе в 2013-2016 гг.

Годовая динамика обнаружения антигена ВКЭ в клещах (в ИФА) и динамика выявления вероятных случаев КЭ, в общих чертах повторяет динамику обращаемости по поводу укусов клещей (рис. 20).

В то же время количество подтвержденных случаев имеет ту же тенденцию к нарастанию (правда в меньшей степени, чем укусы и антиген положительные клещи) в 2013 2014 гг., и резкое уменьшение числа подтвержденных случаев в 2014-2015 гг. (на фоне значительного нарастания как количества укусов клещей, так и обнаружения антигена ВКЭ у клещей и вероятных случаев КЭ (рис. 20).

Этот факт свидетельствует о том, что в последние годы, не все случаи КЭ, по-видимому, официально подтверждаются и регистрируются.

Определенный интерес для оценки эпидемической активности очага представляет расчет не только процента инфицированных клещей, но и соотношение укусов клещей и подтвержденных клинических случаев КЭ.

Так, в 2013 г. 17% снятых клещей (n - 294) оказались инфицированы вирусом КЭ. Из 107 вероятных случаев диагноз подтвердился у 16 (15%), и лишь 5,4% укушенных заболело КЭ, т.е. на 18 укусов клеща зарегистрирован 1 подтвержденный случай КЭ.

В 2014 г. уже 28,4% снятых с укушенных лиц клещей (n - 472) оказались инфицированы вирусом КЭ. Из 152 вероятных случаев диагноз подтвердился у 23 (также 15%), примерно такой же процент- 4,9% укушенных заболело КЭ, и также в среднем на 20 укусов клеща был зарегистрирован 1 больной КЭ.

Т.е. как было отмечено выше, динамика укусов, вероятных случаев и подтвержденных случаев в 2013-2014 гг. имеет одинаковую тенденцию, процент вероятных и подтвержденных случаев, а также количество укусов на 1 случай практически одинаковые, что в какой-то степени свидетельствует об объективности этих значений.

В то же время в 2015 г. 33% снятых с укушенных лиц клещей (n - 595) оказались инфицированы вирусом КЭ. Из 182 вероятных случаев диагноз КЭ был подтвержден лишь у 12 (6,6%), и лишь 2,0% укушенных заболело КЭ. В 2015 г. на 50 укусов клещей развивался 1 случай КЭ.

Т.о., если в 2015 году еще сохранялась тенденция к нарастанию укусов (в 2 раза), процента инфицированности клещей, снятых в регионе с укушенных лиц (также в 2 раза), в то же время в 2 раза упала подтверждаемость у вероятных случаев, и соответственно более чем в 2 раза увеличилось количество укусов необходимых для появления больного КЭ.

В 2016 г. 21,4% снятых с укушенных лиц клещей (из 500) оказались инфицированы вирусом КЭ. Из 84 вероятных случаев диагноз был подтвержден у 8 (9,5%), и лишь 1,6% укушенных заболело КЭ. В 2016 г. на 62 укуса клещей был зарегистрирован 1 случай КЭ.

Таким образом, процент инфицированности клещей, снятых с укушенных лиц в течение 4 анализируемых лет колебался в регионе от 17 до 23%, процент подтверждения у вероятных случаев колебался от 6,6 до 15%. На один манифестный подтвержденный случай КЭ приходилось от 18 до 62 укусов клещей.

Т.о., не смотря на то, что в Алматинском регионе Казахстана заболеваемость считается, регистрируется в период наибольшей активности клещей - с мая по август месяцы и этот период года опасен в плане заражения, наши данные показывают, что подтвержденные случаи КЭ могут появляться с апреля по ноябрь, их подъем – с мая по август и вторая волна – октябре-ноябре.

Естественно, что в ВКО, где более холодный климат, длительность эпидемического сезона короче и составляет 4 месяца (май- август), имеет место только одна волна заболеваемости с максимальным уровнем в середине лета - в июне – июле, на которые приходятся 73,7% случаев (рис. 21).



Сезонность КЭ обусловлена численностью и активностью иксодовых клещей в природе; максимальная активность переносчиков наблюдается в весенние месяцы, а в конце лета бывает второй небольшой подъём численности клещей, связанный с появлением новой их генерации, но никогда не достигающий весеннего уровня.

#### 3.4. Факторы предрасположенности, риска заражения и тяжелого течения КЭ.

С эпидемиологической точки зрения все возрастные группы подвержены риску заражения КЭ, однако индивидуальный риск зависит от возраста, пола, профессии, стереотипа проведения отдыха и проживания на территории природного очага клещевого энцефалита.

В Европейского союзе, КЭ вошел в список болезней подлежащих обязательной регистрации в 2012 году, а в 2014 было зарегистрировано 2057 случаи в европейских центрах по контролю и профилактике заболеваний (ECDC), что составило 0.42 случая на 100 000 населения. Три страны с самыми высокими показателями были зафиксированы в Прибалтике. При этом КЭ в основном отмечался у мужчин в возрасте  $\geq 45$  лет. Большинство случаев вообще было у мужчин во всех возрастных группах на основе агрегированных данных за 2000-2010 годы ( $n=22\ 378$ ); однако в Литве, Латвии и Эстонии в группе  $\geq 60$  лет преобладали женщины.

Персональный риск заражения зависит от вероятности контакта с ВКЭ. Воздействие обычно является результатом тесного контакта с окружающей средой, в которой находятся клещи. Работники лесного хозяйства, профессиональные охотники, садоводы являются примерами групп с

относительно высоким риском заражения КЭ, связанным с работой. Наиболее тяжело КЭ проявляется у пожилых людей [136].

В некоторых странах (например, в Германии, Австрии, Швеции, Литве) более 50% больных КЭ имеют возраст  $\geq 50$  лет. Долгосрочные данные (1993-2008) из Белостока (Польша) показали, что среди 710 госпитализированных пациентов 235 пациентов (33%) были  $\geq 50$  лет.

Клиническое проявление КЭ зависят от вирулентности возбудителя и состояния факторов резистентности человека. Наиболее важными факторами риска являются возраст, сопутствующие заболевания и, в частности, иммуносупрессия. В группах со сниженным иммунитетом показатель летальности от КЭ чрезвычайно высок. Недавно опубликованный кластер TBEV в реципиентах трансплантации [137].

Другим фактором, который может привести к более тяжелому течению КЭ, является развитие микст-инфекции с другими клещевыми инфекциями, такими как боррелиоз, листериоз, риккетсиозы или анаплазмоз [138].

По данным Pikelj et al. [7], показателями тяжелого течения КЭ являются раннее нарушение сознания (шкала комы Глазго [GCS] score  $< 7$ ), развитие паралича конечностей вместе с дыхательной недостаточностью в течение 24-48 часов от начала второй волны болезни (фазы вторичной очаговости), плеоцитоз  $> 300$  клеток [139]. По данным Микиене и соавт., монофазное течение заболевания также является неблагоприятным прогностическим фактором [140].

Позднее появление IgM против вируса клещевого энцефалита в спинномозговой жидкости также связана с тяжестью проявлений энцефалита.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что летальный исход КЭ в Европе может быть следствием сосуществующих факторов риска, таких как значительный возраст и хронические сопутствующие заболевания. Особые усилия следует направить на вакцинацию пожилых людей ( $> 50$  лет), которые составляют основную группу риска развития тяжелого течения и последствий КЭ [139].

В то же время в Казахстане имеет место другое возрастное распределение случаев КЭ. Хотя, как было сказано выше, заболеванию клещевым энцефалитом подвержены все возрастные группы, но в основном в РК заболевает активное население в возрасте от 20 до 60 лет, наиболее часто посещающие природные очаги с хозяйственно-бытовыми целями, удельный вес которых составил 69,3%.

Анализ распределения заболеваемости КЭ по возрастным группам в ВКО показывает её преобладание среди детей в возрастной группе от 10 до 14 лет, среди взрослых – 30-39 лет, что объясняется участием в выпасе

сельскохозяйственных животных и более интенсивным контактом с представителями диких млекопитающих (рисунок 22).

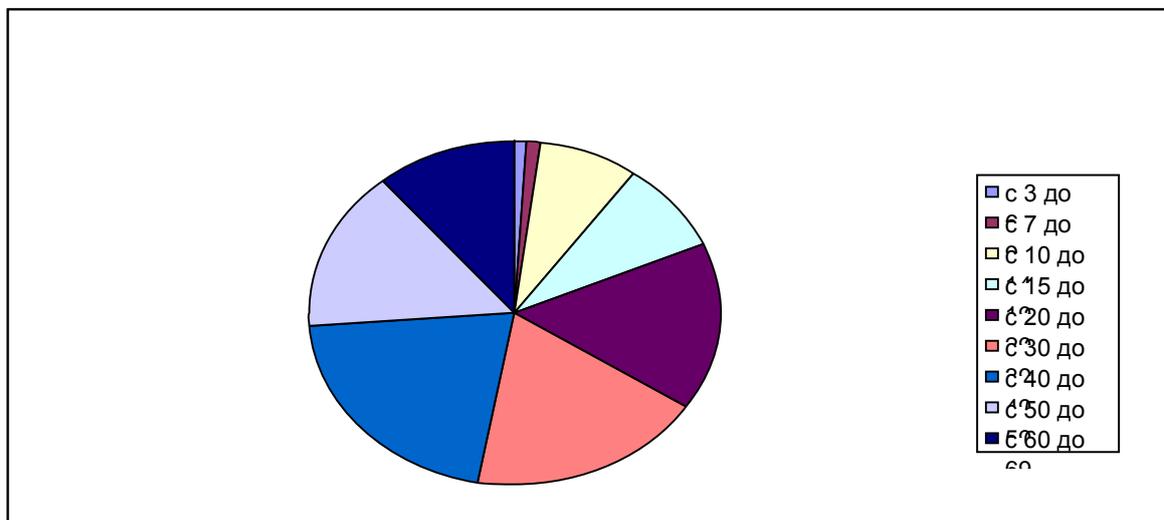


Рисунок 22 - Возрастная структура заболевших КЭ в ВКО

Мы также провели по возрастной анализ заболеваемости КЭ в Алматинском регионе.

Среди укушенных (рис. 23) в значительной степени преобладали дети до 15 лет (61,4%), взрослых (18 и старше) среди них было лишь 1/3 (36%), очень мало среди укушенных оказалось подростков (2,3%).

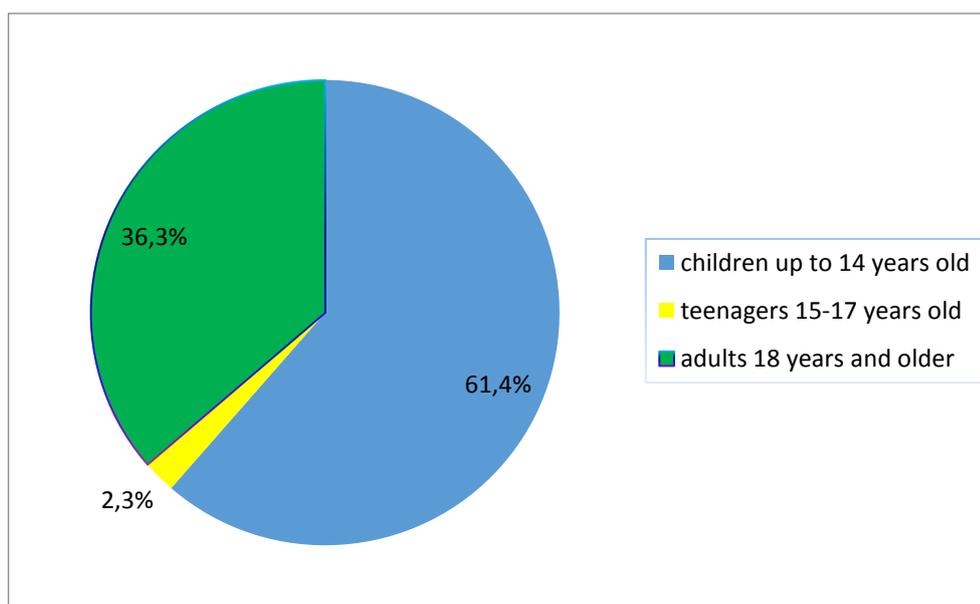


Рисунок 23 - Соотношение детей, подростков и взрослых среди укушенных клещами в Алматинском регионе (в 2013-2016 гг.)

Как видно из рисунка 24, в половине случаев нападению клещей подвергались дети в возрасте 4-7 лет, реже 8-14 лет, еще реже – 2-3 года, тем не менее отмечены даже случаи укусов клещей детей в возрасте до 1 года.

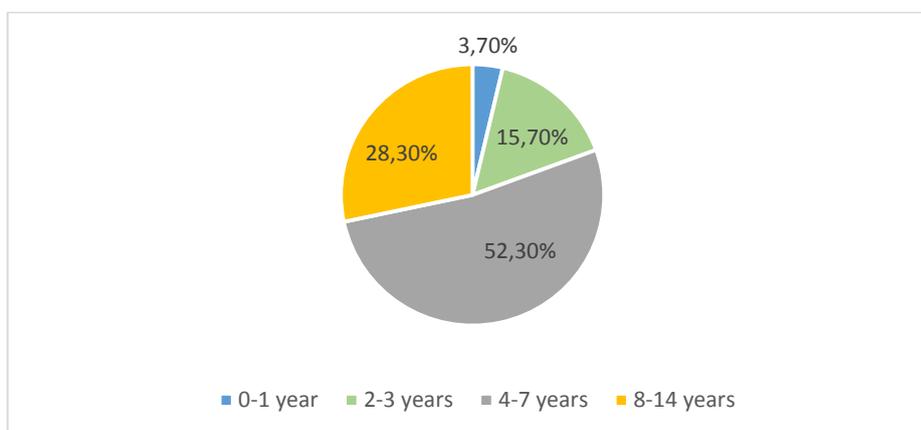


Рисунок 24 - Возрастное распределение детей, укушенных клещами в Алматинском регионе (Пилотное учреждение, 2013-2016 гг.)

Меньшее количество детей старшего возраста и подростков подвергшихся укусам клещей, связано, по-видимому с тем, что дети и подростки школьного возраста в этот сезон учатся в школе и не так часто оказываются в эндемичной зоне, как дети более младшего возраста, которые выезжают на природу вместе с родителями. Помесячная динамика укусов клещами детей, представлена на рисунке 25.

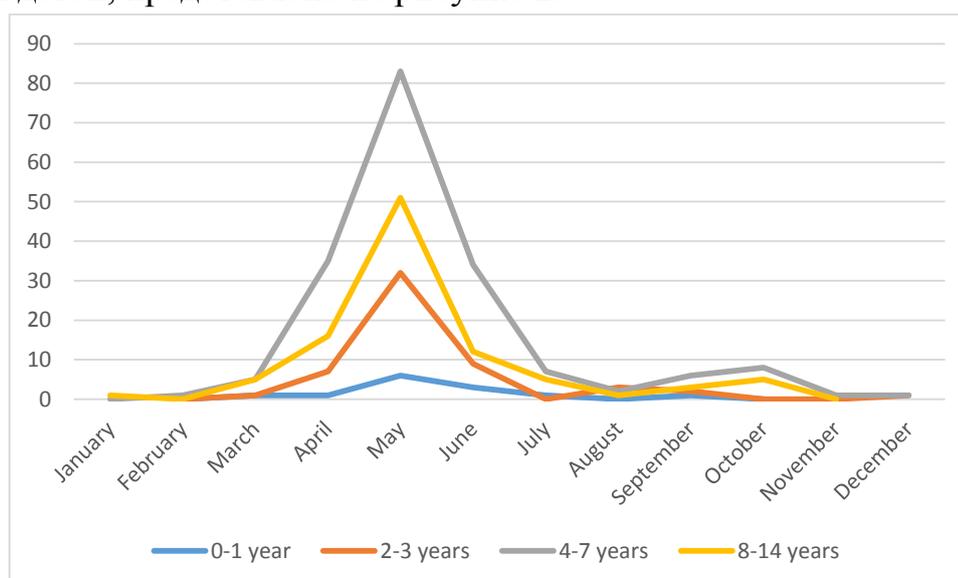


Рисунок 25 - Помесячная динамика возрастного распределение детей, укушенных клещами в Алматинском регионе (пилотное учреждение, 2013-2016 гг.)

Эта кривая практически полностью отражает динамику обращаемости по поводу укусов клещами взрослых (рис. 26), включая вторую волну в

Клещевой энцефалит

сентябре-октябре, которая была наиболее выражена именно в возрасте 4-14 лет.

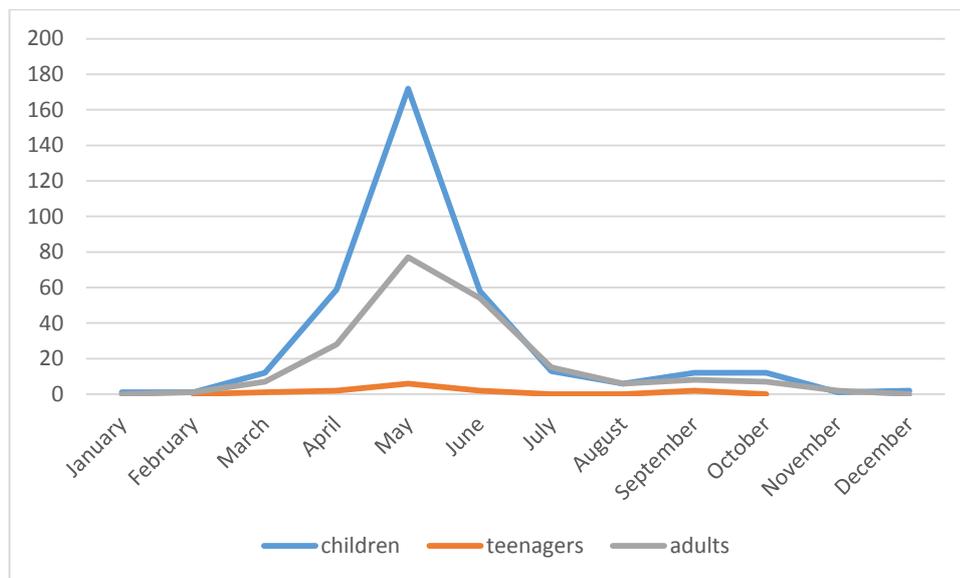


Рисунок 26 - Помесячная динамика распределения обращений в пилотное учреждение по поводу укусов клещей детей, подростков и взрослых в Алматинском регионе в 2013-2016 гг.

Мы проанализировали также динамику обнаружения Аг ВКЭ в снятых клещах по возрастному распределению укушенных лиц.

На рисунке 27 приведена динамика обнаружения Аг ВКЭ в клещах снятых с детей на примере 2015 г.

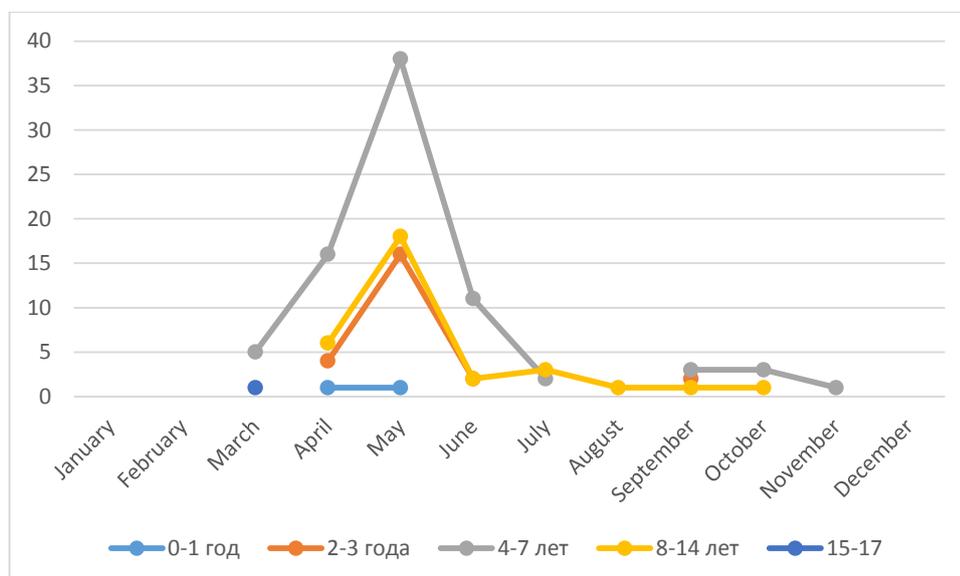


Рисунок 27 - Помесячная динамика обнаружения антигена ВКЭ в клещах, снятых с детей, обратившихся в пилотное учреждение в Алматинском регионе в 2015 г.

На рисунке 28 приведена динамика обнаружения Аг ВКЭ в клещах снятых с взрослых на примере 2015 г.

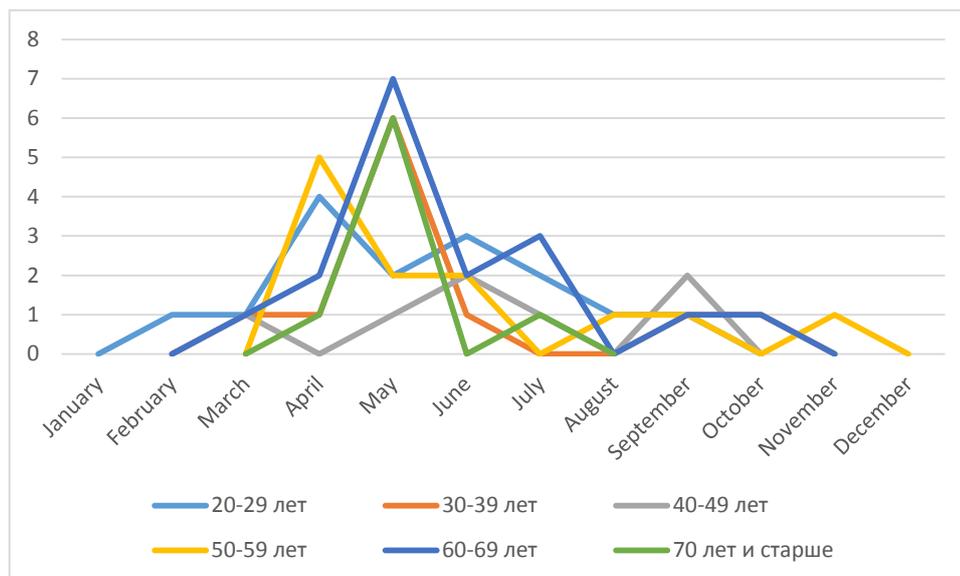


Рисунок 28 - Помесячная динамика обнаружения антигена ВКЭ в клещах, снятых с взрослых лиц, обратившихся в пилотное учреждение в Алматинском регионе в 2015 г.

Возрастное сравнение приведенное на рисунке 29, показывает, что месячная динамика выявления антиген положительных клещей у взрослых и детей совпадает, однако у детей эти клещи обнаруживаются чаще, в особенности в сезон с апреля по июнь.

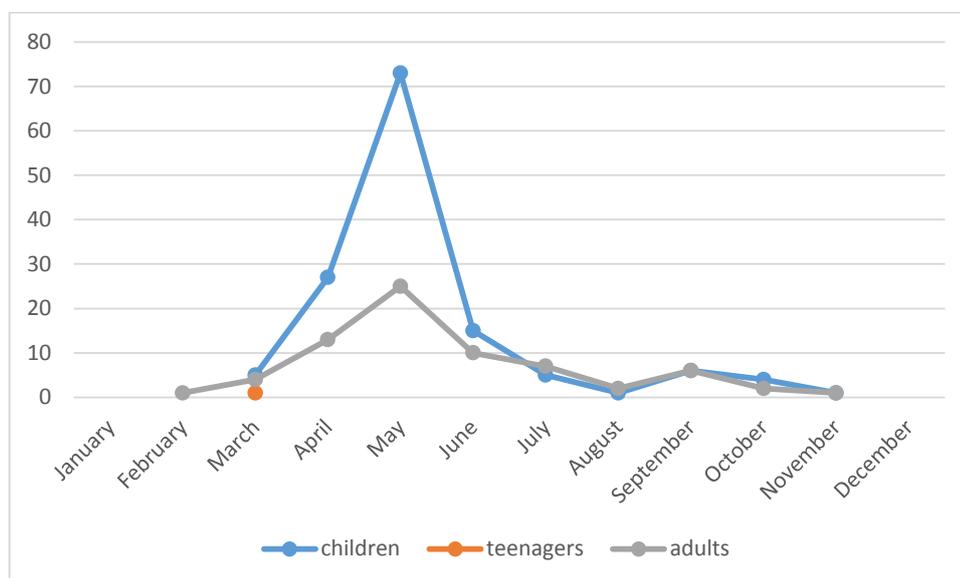


Рисунок 29 - Помесячная динамика обнаружения антигена ВКЭ в клещах, снятых с детей, подростков и взрослых лиц, обратившихся в пилотное учреждение в Алматинском регионе в 2015 г.

Среди лиц снявших с себя антиген положительных клещей, также как и в общей группе укушенных клещами, практически в 2 раза, преобладают дети.

По регуляциям МЗ в РК за укушенными клещами лицами устанавливается наблюдение и в случае появления клинических проявлений, такие пациенты автоматически превращаются в вероятные случаи КЭ, учитывая фактор риска (укус клеща) и наличие клинических проявлений. Это в свою очередь предполагает исследование такого пациента на КЭ.

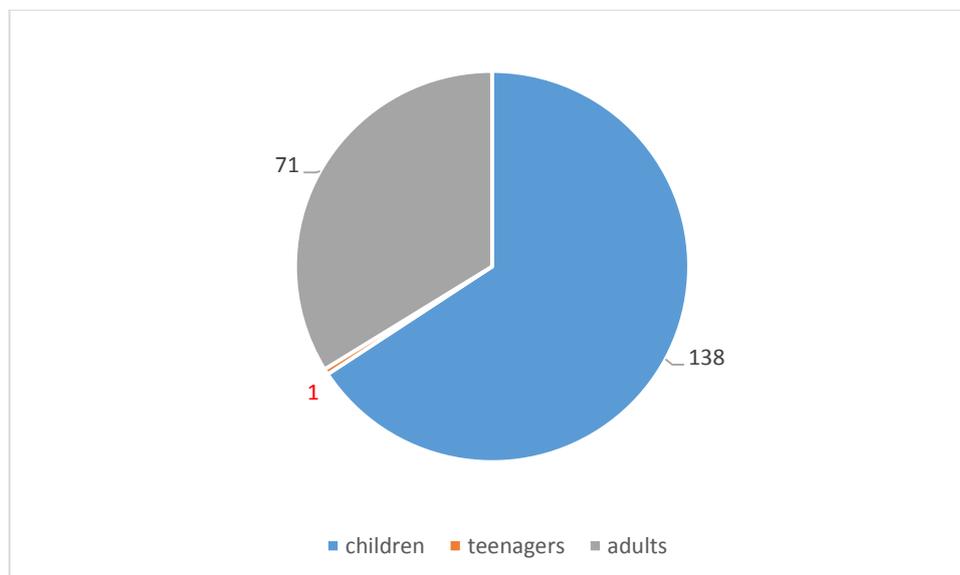


Рисунок 30 - Соотношение детей, подростков и взрослых с которых были сняты Ag+ клещи в Алматинском регионе в 2015 г.

Причем среди вероятных случаев КЭ преобладают уже взрослые (147), по сравнению с детьми (37) и подростками (12) (рис. 31).

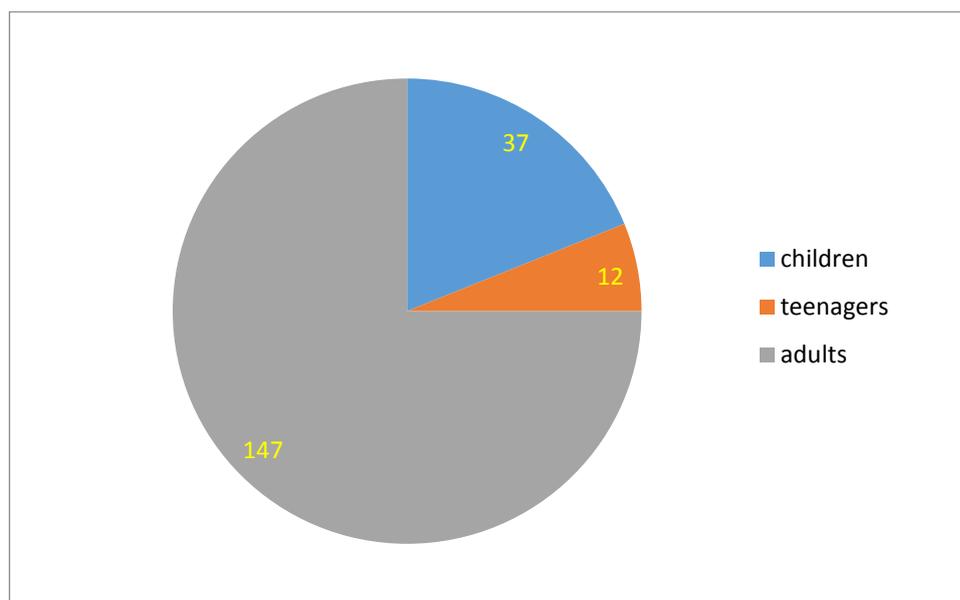


Рисунок 31- Соотношение детей, подростков и взрослых с вероятными случаями КЭ в Алматинском регионе на примере-2015 г.

На рисунке 32 представлена помесечная динамика вероятных случаев КЭ у детей разного возраста на примере 2015 г. Интересно, что динамика появления вероятных случаев КЭ в разных возрастных группах детей различается, так если у подростков пик приходится на июль, в группе 8-14 лет имеется три волны – в мае, июле (также как в 2-3 года), но также и октябре, а в 4-7 лет – в мае-июне.

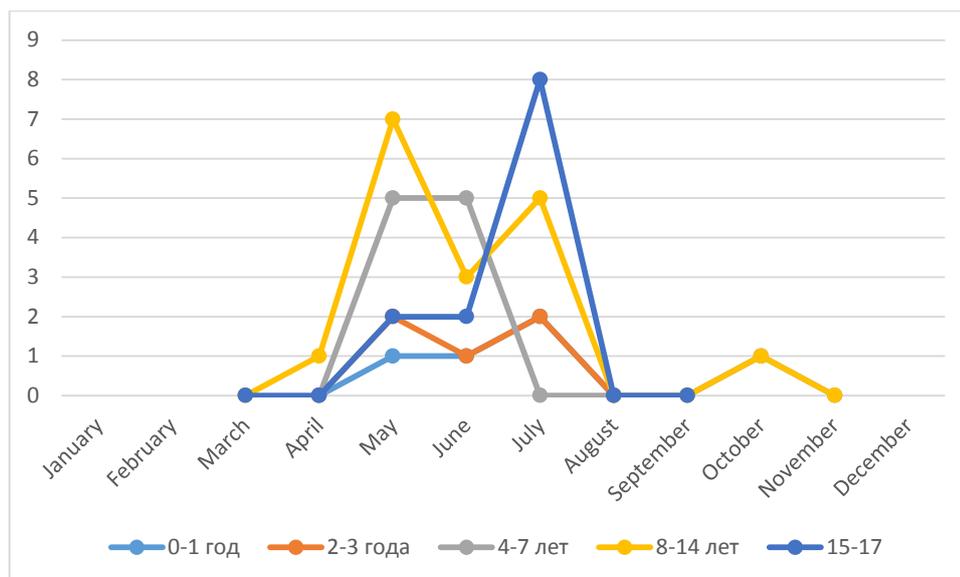


Рисунок 32 - Помесечная динамика выявления вероятных случаев у детей разного возраста и подростков в Алматинском регионе в 2015 г.

На рисунке 33 представлена помесечная динамика вероятных случаев КЭ у взрослых также на примере 2015 г.

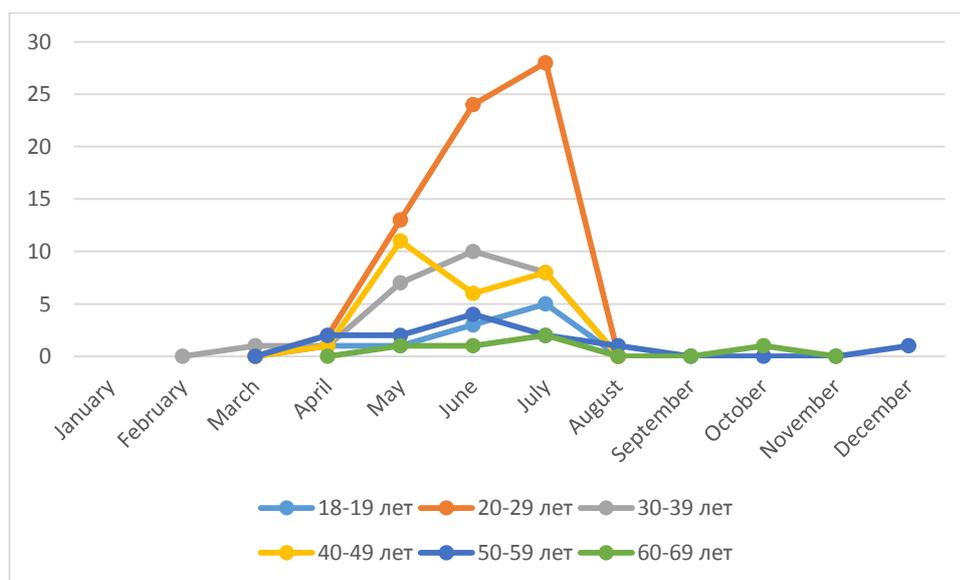


Рисунок 33 - Помесечная динамика выявления вероятных случаев у взрослых разного возраста в Алматинском регионе в 2015 г.

Динамика появления вероятных случаев у взрослых более мономорфна, чем у детей (рис. 33), так подъем заболеваемости начинается в апреле и заканчивается в августе, в основном имеет место одна волна с пиком в июне в возрасте 30-39 и 50-59 лет, и в июле в возрасте 18-19 и 20-29 лет. Две волны имели место в возрасте 40-49 лет – в мае и также в июле. Наибольшее количество вероятных случаев отмечена в 20-29 лет.

На рисунке 34 представлена помесечная суммарная динамика вероятных случаев КЭ у детей, подростков и взрослых в алматинском регионе на примере 2015 г.

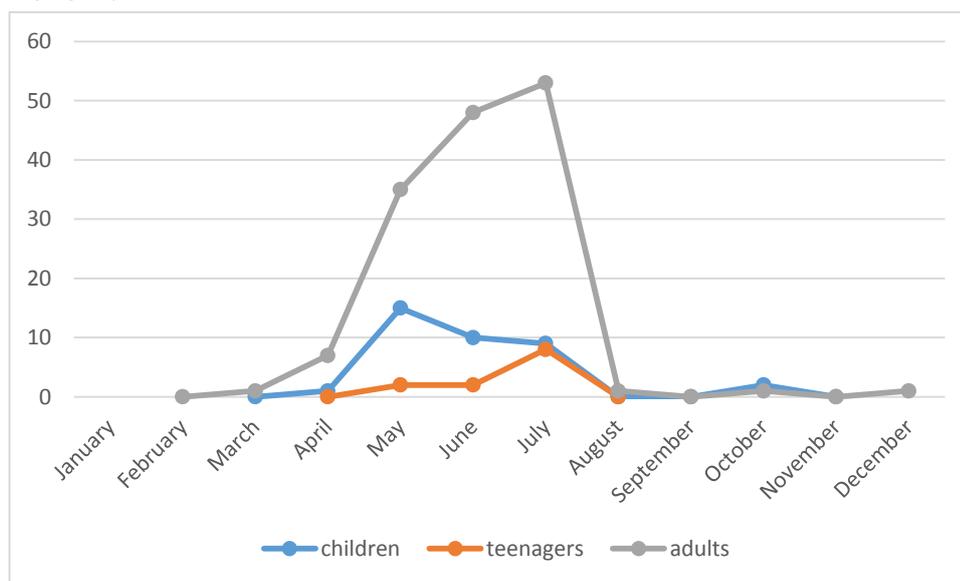


Рисунок 34 - Помесечная динамика выявления вероятных случаев у детей, подростков и взрослых в Алматинском регионе в 2015 г.

Заболеваемость начинается с февраля и заканчивается декабрем, подъем заболеваемости начинается в апреле и заканчивается в августе, имеет место тенденция появления второй осенней волны – в октябре. Максимум заболеваемости приходится на май – июль, пик заболеваемости отмечен у детей – в мае, а у взрослых и подростков – в июле (рисунок 34).

Таким образом, учитывая определенную диспропорцию между количеством укушенных клещами детей и взрослых, так на примере 2015 года укусы клещей у детей регистрировались в 350 случаях (61,4%), а у взрослых только в 207 случаях (36,3%), соотношение как 1:1,7, в то же время вероятных случаев было отмечено у детей – 37 (18,9%) случаев, а у взрослых – 147 случаев, т.е. соотношением кардинальным образом изменилось стали преобладать взрослые в соотношении 1:4.

Среди подтвержденных случаев, это изменение увеличилось еще больше – лишь 1 (6,7%) подтвержденный случай КЭ зарегистрирован у детей, в то время как у взрослых их было 13 (86,7%), соотношение 1:13 (рисунок 35).

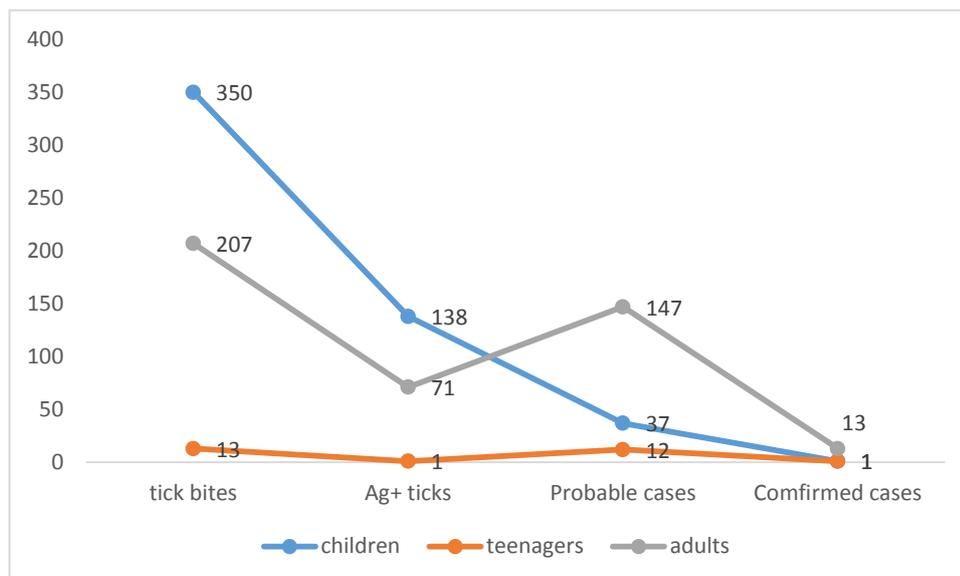


Рисунок 35 - Соотношение обращаемости по поводу укусов клещей, обнаружения антигена в клещах, выявления вероятных и подтвержденных случаев КЭ у детей, подростков и взрослых в Алматинском регионе на примере 2015 г.

Соотношение число укусов: подтвержденный случай составило у детей 350:1, у подростков 13:1, а у взрослых 16:1. Таким образом, становится понятным, что КЭ у детей может клинически не выявляться, лабораторно не подтверждаться и официально не регистрироваться.

### Распределение заболеваемости по социальным группам.

Заболеваемость клещевым энцефалитом в ВКО РК преобладают среди неработающего взрослого и неорганизованного детского населения (40,6%) и чаще регистрируется среди мужчин - у 77% (рис. 36).

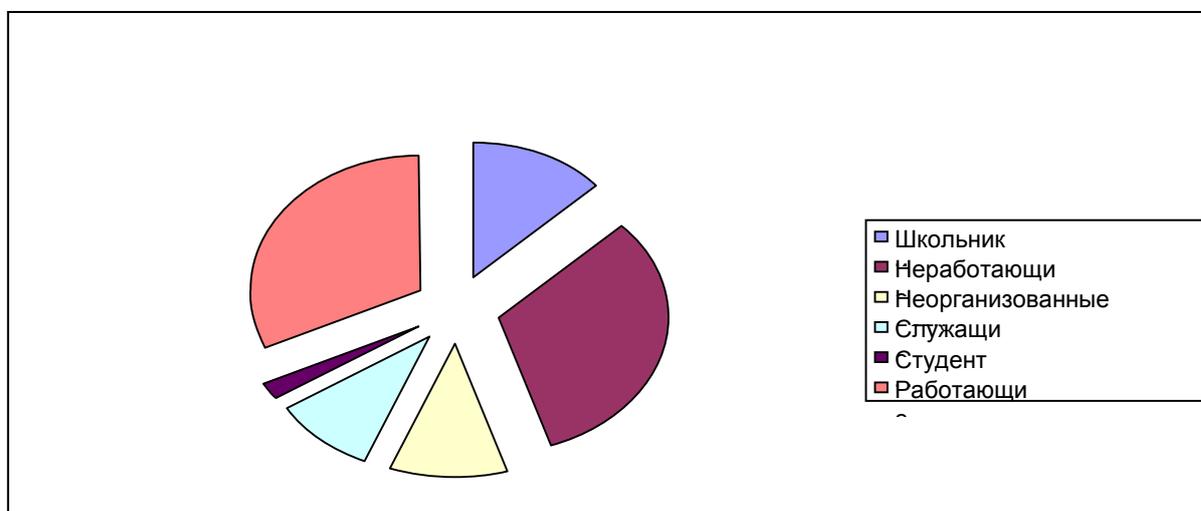


Рисунок 36 - Распределение заболеваемости КЭ населения ВКО по социальным группам

#### **4. Клинические проявления КЭ.**

##### **Инкубационный период.**

После укуса клеща вирус некоторое время сохраняется и размножается в коже. Дендритные клетки кожи, клетки Лангерганса, взаимодействуют с вирусом, связывают его антигены и запускают иммунный ответ, продуцируя провоспалительные цитокины.

После первоначальной репликации в коже ВКЭ попадает в лимфатические узлы и реплицируется в лимфатической системе, что заканчивается виремией. Дендритная клетка и макрофаги являются тем местом, где происходит размножение вируса и способствуют его распространению, до возникновения виремии [141,142].

Инкубационный период трудно оценить во многих случаях КЭ, потому что укусы клещей часто остаются незамеченными. Оценки процента развития манифестных случаев заболевания среди инфицированных лиц весьма приблизительны [80]. Инкубационный период колеблется между 4 и 28 днями, в среднем составляет 7-10 дней [140,143]. Однако в случае заражения через молоко инкубационный период может быть короче и зависит от количества полученных жизнеспособных вирусных частиц.

##### **Клиническое течение.**

КЭ в Европе обычно протекает в виде 2-х волнового течения. Европейские исследователи подразделяют течение КЭ на первую фазу, которая переходит во вторую (неврологическую) фазу заболевания. Когда прогрессирование заболевания прекращается после первой фазы; течение КЭ в Европе называют "абортивной". Монофазное заболевание выражает только 1 фазу заболевания с неврологической симптоматикой. Типичное течение инфекции показывает вышеупомянутые 2 фазы и называется "двухфазным". [144,145].

Мы предлагаем другую клинико-патогенетическую классификацию (табл. 8)

Таблица 8. Клинико-патогенетическая классификация КЭ

Инкубационный период	Фаза генерализации	Фаза вторичной очаговости	Исходы
	Развивающиеся синдромы/формы		
Субклиническая форма			
	Лихорадочная форма	Полное выздоровление	
	Лихорадочный синдром	Менингеальный	Полное выздоровление Смерть/ /Стойкий паралич
		Энцефалитический	
		Полиомиелитический/	

		Менингоэнцефаломиелит, Энцефалорадикулит Смешанная	
Хроническое течение			

При этом при отсутствии клинической манифестации болезнь остается в субклинической форме, проявляясь, по сути, только в появлении антител.

**Генерализованная фаза/лихорадочная форма.**

Развивающаяся после инкубационного периода вирусемия проявляется в виде генерализованной фазы инфекции, манифестируется клинически в лихорадочном и общетоксическом синдромах. В определенном проценте заболевание так и проходит в виде лихорадки, что определяется нами как лихорадочная или первично-генерализованная форма.

Иногда после первой лихорадочной волны развивается фаза улучшения, апирексии, после которой возникает новая вторая волна лихорадки и вовлечением в процесс нервной системы в качестве вторичной очаговой фазы (двухволновое течение).

Иногда на фоне максимальной лихорадки и интоксикации без фазы апирексии сразу развиваются вторично-очаговые проявления (одноволновое течение) в виде синдромов менингита, и/или энцефалита. В этом случае в зависимости от преобладающего синдрома мы выделяем вторично-очаговые клинические формы менингеальная, энцефалитическая, смешанная, полиомиелитическая.

По нашему мнению лихорадочная форма не является какой-то необычной, abortивной, а является полноправным вариантом течения КЭ, в некоторых регионах вероятно эта форма является преобладающей, и, возможно, в этом заключается одно из объяснений, почему на территории некоторых природных очагов не регистрируются случаи КЭ. Клиническая диагностика КЭ, направлена в первую очередь на выявление поражения ЦНС, - синдромов менингита и энцефалита. При их отсутствии случаи как правило не диагностируются и создается впечатление, что их нет.

Во время генерализованной (виремической) фазы имеет место гематогенная диссеминация вируса, в основном в органы, богатые ретикуло-эндотелиальной тканью (селезенка, печень, костный мозг) [146].

Основными симптомами этого периода болезни (или лихорадочной формы) являются лихорадка и интоксикация (головная боль, общее недомогание, миалгии), отсутствует аппетит, могут быть тошнота и рвота.

Эта фаза длится в среднем 2-4 (диапазон 1-8) дней [147,148].

По данным европейских исследователей, у 30% инфицированных клиническая симптоматика не появляется и болезнь протекает в субклинической форме, однако, как мы упоминали ранее эта цифра весьма

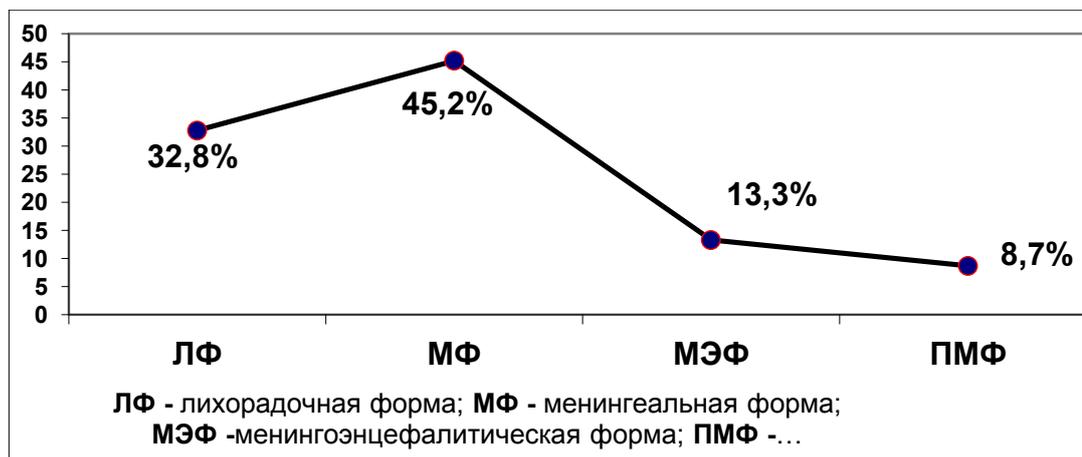
условна. Подобное течение КЭ характерно в активных природных очагах и неплохо изучено и документировано в Европе [149]. В исследовании, проведенном в Швеции, лишь у 25% инфицированных людей развилось поражение ЦНС [150]. Эта доля, по-видимому, ниже в очагах, где распространены сибирские и дальневосточные подтипы, где у 70-95% инфицированных инфекция протекает субклинически [151].

В Европе лишь у 1,8% от числа больных с манифестированной инфекцией, течение КЭ ограничивается только фазой первичной генерализации, - лихорадочная форма [152, 153], в то время как в России и Казахстане такое клиническое течение КЭ составляет 30-50% от всех клинических форм КЭ (табл 9).

Однако, учитывая существующую в Европе систему эпиднадзора и клинической диагностики, с большой долей вероятности можно предположить, что эта форма как правило не диагностируется и не регистрируется. Нужно подчеркнуть, что европейские данные, учитывая их систему эпиднадзора (а именно – дозорный эпиднадзор), могут быть весьма неточными. Клиническая диагностика КЭ в Европе основывается на появлении неврологической симптоматики, в случае отсутствия этой симптоматики, на КЭ больного не обследуют, в результате, диагноз остается нерасшифрованным, и случай не регистрируется.

В отличие от Европы, в России и Казахстане, эпиднадзор за КЭ популяционный, - и ведется от факта укуса клеща, обследуются и устанавливается медицинское наблюдение за всеми, кто обратился в медучреждения по поводу укуса клеща, т.о. подавляющее большинство больных КЭ выявляется вне зависимости от развивающейся клинической симптоматики, клинической формы.

Таблица 9. Частота встречаемости клинических форм КЭ в Забайкалье (сибирский подтип ВКЭ) [154]



У около 30% пациентов с манифестированной инфекцией КЭ, после первой волны, фазы первичной генерализации, развивается вторая волна, - фаза вторичной очаговости, с вовлечением в процесс нервной системы.

При двухволновом течении КЭ после первой волны отмечается бессимптомный период, который может длиться от 1 до 20, в среднем 8 дней [147,155].

### **Вторичноочаговая фаза/неврологические формы.**

Вторичноочаговая фаза заболевания может проявляться симптомами менингита, менингоэнцефалита, менингоэнцефаломиелита, энцефалорадикулита или смешанных синдромов. Двухволновое течение КЭ наблюдается в Европе у 74-85% больных [148]. У 46% пациентов, с поражением ЦНС, развивают долгосрочные последствия.

Между тем, Kaiser et al. сообщают, что у больных с развитием энцефаломиелита часто имеет место одноволновое течение и поражение нервной системы развивается без периода апирексии, сразу на фоне максимальной температуры и интоксикации [147].

КЭ в Сибири и на Дальнем Востоке (и обусловленный, соответственными подтипами ВКЭ) также преимущественно протекает в виде одной волны. Только у части больных (8-21%) может иметь место двухволновое и даже хроническое течение [156].

**Клинические проявления вторично-очаговых (неврологических) проявлений КЭ.** Вторая волна/вторично-очаговая фаза (после периода апирексии при двухволновом течении) начинается с нового более высокого повышения температуры тела, часто превышающего 40°C[147]. С точки зрения европейских исследователей, течение вторично-очаговой фазы может быть классифицировано как легкое, среднее или тяжелое в зависимости от локализации и распространенности поражения ЦНС, и развитие таких синдромов, как менингит, энцефалит, менингоэнцефаломиелит [157].

Но с нашей точки зрения, синдром менингита, а тем более, энцефалита не может оцениваться как легкое состояние. Более или менее легкое течение КЭ может иметь место только при лихорадочной форме, да и то с известными оговорками, учитывая, что и эта фаза является фазой генерализации, и сама по себе вирусемия противоречит понятию легкого течения. Фаза же вторично-очаговости, является по сути осложнением течения инфекционного процесса, а развитие осложнений является показателем тяжести течения инфекции. Поэтому вторично-очаговая (неврологическая) фаза КЭ может быть оценена только как тяжелое или, реже – средне-тяжелое течение КЭ.

### Клещевой энцефалит

Менингит проявляется сильной головной болью, рвотой, и появлением менингеальных симптомов (ригидность затылочных мышц. Кернига, Брудзинского) [158,159].

В Европе энцефалит/менингоэнцефалит развивается у взрослых при вторично-очаговой фазе в 50% случаев [160,161]. Наиболее распространенным неврологическим симптомом является нарушение сознания,- от угнетенности до потери сознания и развития комы (12% пациентов КЭ в этой фазе, имеют оценку GCS ниже 7) [147]. Могут иметь место дезориентация, возбуждение, судороги, а также гиперкинезия конечностей и лицевых мышц, поражение черепных нервов с парезом лицевых и глазных нервов, мозжечковая атаксия и вегетативные нарушения мочевого пузыря и кишечника.

Паралич спинномозговых нервов был задокументирован в Европе у 11-15% пациентов. Выраженная миалгия в конечностях иногда предшествует развитию пареза. Вовлечение ядер черепных нервов и двигательных нейронов спинного мозга вызывает вялый паралич мышц шеи и верхних конечностей (рис. 37).



Рисунок 37 - Парез мышц шеи у больной менингоэнцефалитической формой КЭ  
(фото Дмитровского А.М.)

При менингоэнцефаломиелите могут развиваться парезы рук, спины и ног, причем верхние конечности поражаются чаще, чем нижние. Редко развивается двусторонний парез.

Возникающий при КЭ вялый паралич, очень похож на паралич при полиомиелите, из-за поражения спинного мозга. В отличие от полиомиелита, моно-, пара- или тетрапарез развивается при КЭ лишь у 5-10% пациентов. Может развиваться паралич дыхательных мышц, что требует перевода больного на ИВЛ. Вовлечение в процесс черепных нервов связано, в основном, с глазными, лицевыми и глоточными двигательными функциями. Также могут возникать нарушения слуха. Вовлечение ствола мозга (особенно продолговатого мозга) может привести к бульбарному синдрому с риском

развития дыхательной и циркуляторной недостаточности [33, 138, 139, 147, 148].

### **Хроническое течение КЭ.**

Хроническое течение КЭ чаще описывается в Западной Сибири. Начало болезни чаще с первично-генерализованной (лихорадочной) фазы, проявляющейся лихорадкой, головной болью, тошнотой и рвотой, светобоязнью. На фоне лихорадки и интоксикации развиваются симптомы менингита и энцефалита, включая парез, паралич, нарушение чувствительности и судороги.

В фатальных случаях смерть наступает в течение первой недели болезни. Летальность в Сибири составляет примерно 20%, по сравнению с 1-2% в Европе.

Неврологические последствия возникают у 30-80% выживших, особенно часто развиваются остаточные вялые параличи плечевого пояса и рук.

Хронический КЭ поражает в основном людей трудоспособного возраста и детей, часто приводя их к инвалидизации [144]. Частота хронической течения КЭ описывается примерно, как 1-1.8% [145].

Основным синдромом хронического КЭ (86%) является гиперкинетический синдром, который проявляется как миоклоническая гиперкинезия в парализованных мышцах плечевого пояса и мышц брюшной стенки с Паркинсоновым тремором, так и спонтанная прогрессирующая форма хронического КЭ (от миоклонической гиперкинезии в руке до типичной Кожевниковской эпилепсии).

### **4.1. Лабораторные исследования при КЭ.**

По сравнению с другими вирусными менингитами, плеоцитоз при КЭ относительно низкий (медиана 60/мкл, диапазон 5-1200/мкл) [162], альбумин в СМЖ умеренно повышен, что, в некоторых случаях КЭ может быть единственным патологическим изменением в СМЖ [161].

Повышенное отношение альбумина СМЖ к сывороточному альбумину указывает на нарушение гематоэнцефалического барьера, значительное нарушение которого наблюдается у 60% пациентов с КЭ [162].

Первоначально при КЭ в плеоцитозе преобладают полинуклеарные клетки (гранулоциты) нейтрофилы, однако в течение нескольких дней начинают преобладать лимфоциты (рис. 38, табл. 9)

В крови у больных КЭ отмечается повышение маркеров воспаления, например, увеличение ЦРБ (медиана 3 мг/л; диапазон 1-60 мг/л) [147]

Таблица 9. Характеристика ликвора у больных КЭ, вызванного сибирским подтипом ВКЭ в динамике (Аитов, 2005)

Показатели	Острый период	Период реконвалесценции
	КЭ (n=115)	КЭ (n=49)
Средний уровень плеоцитоза	117,5±10,5	20,6±1,0
Средний уровень лимфоцитов	81,4±9,9	20,0±0,9
Средний уровень нейтрофилов	29,2±3,3	2,71±0,8
Общий уровень белка	0,48±0,3	0,36±0,3

В Казахстанском клиническом протоколе (2016), отмечается, что в общем анализе крови имеет место умеренный лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом формулы влево и умеренное повышение СОЭ [163], с чем мы согласны, однако мы не можем согласиться с тем, что показатель количества лейкоцитов  $20 \times 10^9$  /л является умеренным, умеренный лейкоцитоз по нашему мнению составляет до  $12-15 \times 10^9$  /л.

#### **Лабораторно-этиологические исследования.**

В соответствии с разработанным нами стандартным определением случая подтверждающими КЭ тестами являются:

- Изоляция вируса из крови или спинномозговой жидкости;
- Обнаружение РНК вируса клещевого энцефалита методом ПЦР в крови или спинномозговой жидкости;
- Выявление антител класса IgM к вирусу клещевого энцефалита методом ИФА в сыворотке крови или спинномозговой жидкости;
- Нарастание в ИФА титра (оптической плотности) антител класса IgG к вирусу клещевого энцефалита в парных сыворотках, взятых с промежутком в 7-14 дней;
- Четырехкратное или более увеличение титра антител к вирусу клещевого энцефалита в парных сыворотках, взятых с промежутком в 7-14 дней в других серологических тестах.

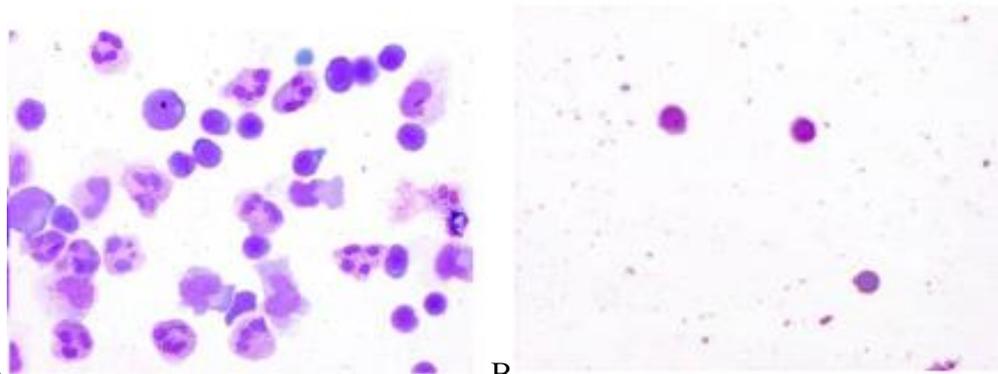


Рисунок 38 - Плеоцитоз в начале болезни (А). Клеточный полиморфизм: нейтрофилы и крупные моноциты (1 x 400.)

Плеоцитоз в более поздние сроки (В), одиночные лимфоциты, отсутствие гранулоцитов (1 x 400) [164]

Необходимо подчеркнуть, что изоляция вируса может производиться только в специальных лабораториях 3 уровня биобезопасности.

ПЦР в течение первой лихорадящей волны предпочтительно проводить с кровью, в течение второй (неврологической) волны – с ликвором.

IgM к вирусу клещевого энцефалита выявляемые в ИФА могут обнаруживаться в крови и ликворе не ранее конца первой недели болезни, иногда позднее.

Необходимо подчеркнуть, что классическая динамика последовательного появления IgM и IgG имеет место только при первичном контакте организма больного с вирусом. Учитывая большой процент обнаружения в крови у людей, проживающих в активных природных очагах IgG к вирусу КЭ, зачастую больной уже сталкивался с вирусом и у него развивается вторичный иммунный ответ. В этом случае, IgM могут не появиться (не выявиться), в то же время у больного с первых дней болезни в крови имеются IgG. Диагноз при этом подтверждается нарастанием титра (оптической плотности в ИФА) этих иммуноглобулинов (IgG). Поэтому рекомендуется исследование парных сывороток, также как и ликвора, взятых с промежутком 7 – 10 – 14 дней на динамику антител, в некоторых ситуациях возможно исследование и третьей сыворотки.

### **Инструментальные исследования.**

По данным европейских исследователей около 18% пациентов с КЭ имеют нарушения на МРТ головного мозга, в основном в таламусе и хвостом ядре [33,165,166]. Поражения могут быть одно- или двусторонними. Мозжечок, ствол мозга, кора головного мозга и спинной мозг также могут вовлекаться в патологический процесс, но значительно реже. Патология на МРТ указывает на неблагоприятный прогноз у больных

клещевым менингоэнцефалитом. В то же время, больные КЭ могут погибнуть при нормальной картине на МРТ. Поэтому соотношение между результатами МРТ, клиническими проявлениями или даже исходами болезни у пациентов с КЭ является относительным.

Тем не менее, проспективное когортное исследование проведенное в Германии, на 111 больных КЭ с 2004 по 2014 год установило сильную корреляцию между появлением признаков менингоэнцефаломиелита на МРТ и неблагоприятным исходом.

Другими факторами риска неблагоприятного исхода были возраст, мужской пол и сопутствующий сахарный диабет [166].

Компьютерная томография менее чувствительна, обычно не выявляет патологических изменений и поэтому не рекомендуется для диагностики поражений головного мозга при КЭ [167-170].

Примеры патологии головного мозга на МРТ у больных КЭ представлены на рисунке 39.

Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) в острой стадии КЭ также показывает патологические изменения. Линдквист выявил аномальные результаты ЭЭГ у 77% пациентов с КЭ [33]. Аномальная ЭЭГ коррелирует с тяжестью клинического состояния пациента, однако между степенью патологии ЭЭГ и клиническим состоянием связи не было выявлено. В большинстве случаев ЭЭГ нормализуется в течение нескольких недель. ЭЭГ может иметь прогностическое значение при сохранении патологических изменений после выздоровления [171,172].

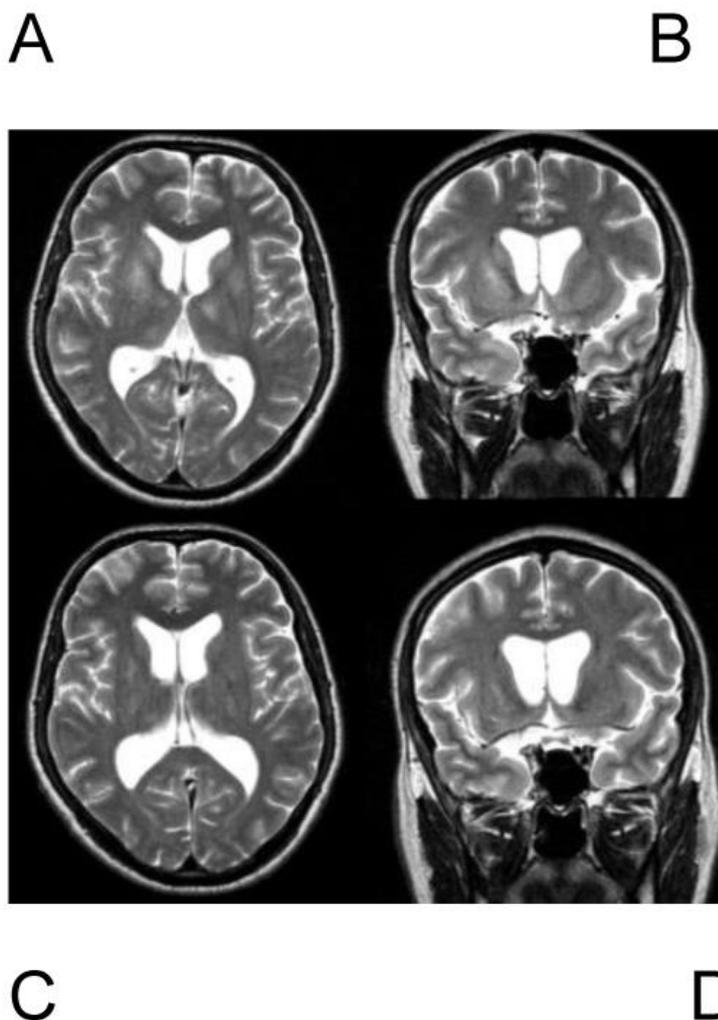


Рисунок 39 - Аксиальная (А) и коронарная (Б) МРТ показывают высокую интенсивность сигнала в базальных ганглиях и таламусе. Второе сканирование (С, D), полученное через несколько месяцев, показывает частичное разрешение повреждений. Пациент с судорожными проявлениями [164].

#### 4.2. Прогноз и долгосрочные последствия.

Летальность от КЭ, обусловленном европейским подтипом составляет от 1% до 2% [80,147]. Смерть наступает на 5-10 дни появления неврологических симптомов на фоне диффузного отека мозга и поражения ядер продолговатого мозга.

Существует несколько ретроспективных и проспективных исследований из разных стран о долгосрочных осложнениях у больных КЭ. В целом, наблюдается высокая доля пациентов с персистирующими постинфекционными симптомами различной степени тяжести. [140,156,161,173-177] (рис. 40).

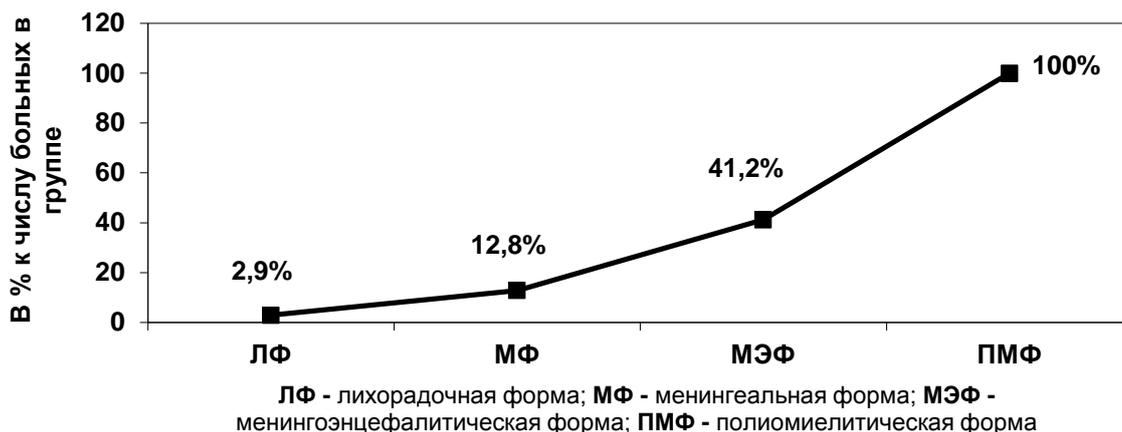


Рисунок 40 - Частота развития стойких остаточных явлений после перенесенного КЭ, обусловленного сибирским подтипом вируса в Забайкалье [154].

### Постэнцефалитический синдром.

Постэнцефалитический синдром (ПЭС) это состояние, которое включает остаточные поведенческие изменения после выздоровления от вирусного или бактериального энцефалита в соответствии с международной классификацией заболеваний. Симптомы неспецифичны и, в отличие от органических расстройств, часто обратимы.

Могут развиваться различные остаточные неврологические дисфункции, такие как паралич, глухота или афазия. В период с 1995 по 2008 год 124 пациента в возрасте 16-76 лет наблюдались в течение более 3 лет. Из них 60 пациентов (48%) не имели симптомов ПЭС; 15 пациентов (12%) имели симптомы, которые были легкими и непродолжительными; а у остальных 49 пациентов (40%) развился ПЭС продолжительностью 3-18 месяцев. У 15/49 пациентов (12%) ПЭС был тяжелым.

Основными характеристиками ПЭС были психические симптомы, нарушения равновесия и движения, головная боль, общее недомогание и снижение работоспособности [147].

Kaiser с соавторами наблюдали за 57 пациентами перенесшими клещевой менингоэнцефаломиелит в течение 10 лет [147,156,176], из них 19% выздоровели полностью, 51% имели умеренные/тяжелые последствия и 30% умерли. Эти результаты наблюдения свидетельствуют о том, что вероятность клинического улучшения максимальна в первые 12 месяцев после острого КЭ и существенно снижается после первых 3 лет.

Тяжесть острого КЭ коррелирует с долгосрочным прогнозом. Пациенты, умершие в течение 10-летнего наблюдения, имели достоверно более высокую сумму дефицита, измеренной в стандартизованной системе баллов, чем те, кто выжил. Напротив, пациенты с полным выздоровлением в течение 5 лет имели самый низкий исходный дефицит.

Искусственная вентиляция легких проводилась у 30 пациентов с КЭ в острой фазе заболевания, из них 14 пациентов умерли в период наблюдения, причем, 7 - в течение первого года. В целом, существует корреляция между тяжестью заболевания и прогнозом. Пациенты с атаксией, нарушением сознания, диплопией, олигурией или легким парезом только 1 конечности имели лучший прогноз. Однако пациенты с тетрапарезом и сопутствующими респираторными параличами, дисфагией или дизартрией были среди тех, у кого был самый высокий риск летального исхода.

Патологоанатомические исследования умерших от КЭ пациентов и экспериментальные исследования на животных показали [178,179], что вирус вызывает лизис нейронов. Существует лишь ограниченный шанс для улучшения мышечного пареза, поскольку нейроны имеют ограниченные регенеративные возможности. ВКЭ имеет высокое сродство к ядрам черепных нервов, клеткам переднего рога спинного мозга, клеткам Пуркинье в мозжечке и клеточным компонентам таламуса. Клинические улучшения, достигнутые у пациентов с парезом, связаны с физическими упражнениями, повышающими мышечную силу соседних групп мышц и, в меньшей степени, с обучающими эффектами в контексте нейронной пластичности. Однако, если повреждение клеток является мультисегментным, приводя к гибели нейронов мышц мало или нет шансов на восстановление (рис. 41).



Рисунок 41- Паралич и атрофия мышц верхнего пояса справа после перенесенного КЭ (фото Дмитровского А.М.)

### **4.3. Лечение.**

Лечение КЭ с точки зрения наших западных коллег в основном поддерживающее и симптоматическое [180-183], с чем мы никак не можем согласиться.

Лечение КЭ по нашему мнению должно быть индивидуализированным и комплексным, включая этиотропное, патогенетическое и симптоматическое.

В качестве этиотропной терапии используется иммуноглобулин против ВКЭ. Лечение КЭ описано в клиническом протоколе № 9 от 2016 года [163].

Тем не менее у нас есть несколько замечаний по этому клиническому протоколу,

- так мы предлагаем собственную классификацию клинических форм, где все неврологические формы являются вторично-очаговыми, осложнения со стороны нервной системы по нашему мнению развиваются только при вторично-очаговых формах,

- клиническая диагностика КЭ должна осуществляться в том числе в соответствии с разработанным нами стандартным определением случая, включая этап предположительного диагноза/случая,

- наблюдение за укушенными по нашему мнению необходимо проводить в течение 28-30 дней,

Таким образом, этиотропная терапия КЭ заключается во введении иммуноглобулина против ВКЭ, в дозе 0,1 мл на кг веса тела от 1 до 3 раз в сутки, соответственно при лихорадочной, менингеальной и энцефалитической формах, длительность курса до исчезновения лихорадки и интоксикации, в среднем 5-6 дней [163].

Любое тяжелое течение инфекционного заболевания, включая вирусную инфекцию, в т.ч. и КЭ, в основе своей представляет сочетание двух синдромов –шока и ДВС синдрома. При вторично-очаговых формах КЭ к этому комплексу присоединяются неврологические синдромы. На купирование этих синдромов и направлена патогенетическая терапия. С одной стороны необходимо проводить массивную дезинтоксикационную терапию внутривенным введением сбалансированных солевых растворов, под контролем артериального давления и диуреза, при шоке 2-3 степени подключаются глюкокортикоиды (препаратом выбора, по нашему мнению является преднизолон), при развитии неврологических синдромов, повышение внутричерепного давления и признаков отека мозга, делается акцент на дегидратационную терапию.

При наличии клинических признаков и симптомов, таких как эпилептический статус, тяжелый менингоэнцефалит, энцефалит и миелит, пациент должен быть госпитализирован в ОРИТ (неврологическое отделение интенсивной терапии) для дальнейшего мониторинга и лечения. В большом исследовании 709 пациентов с КЭ, проведенном в Германии, 12% пациентов

нуждались в интенсивной терапии и 5% - в искусственной вентиляции легких [156], основными задачами лечения являются поддержание адекватной церебральной перфузии и профилактика вторичных осложнений.

В случае повышения внутримозгового давления и снижения церебральной перфузии может быть рассмотрена терапевтическая гипотермия. Жаропонижающие средства или другие физические меры, такие как охлаждающие одеяла или вливание охлажденных жидкостей, должны использоваться для эффективного снижения температуры тела. Обезвоживание [140,175] увеличивает риск развития инфаркта мозга. При тяжелом КЭ, сопровождающимся шоком, развивается гиповолемия и перераспределение жидкости в ткани. Гипонатриемия является распространенным состоянием у пациентов с КЭ, включая синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, синдром вымывания солей из ЦНС и снижение поступления натрия.

Психические и поведенческие расстройства, бред и психомоторное возбуждение являются показанием для назначения нейролептиков. Рекомендуется применение бензодиазепинов. Боль и возбуждение вызывают повышение внутричерепного давления за счет увеличения мозгового кровотока; поэтому седативные препараты и тщательный клинический мониторинг являются ключевыми факторами в профилактике внутричерепной гипертензии. Реабилитация должна быть введена как можно скорее, так как раннее введение реабилитационной терапии необходимо для защиты нейронов и, соответственно, является профилактикой атрофии мышц.

## **5. Клещевой энцефалит у детей.**

Детский клещевой энцефалит по данным европейских исследователей регистрируется реже, чем у взрослых, особенно у детей дошкольного возраста [182-186]. Это имеет место, несмотря на то дети являются идеальным объектом нападения для клещей. Феномен низкой частоты случаев детского КЭ еще более интересен, [187-189] потому, что другая клещевая инфекции - боррелиоз до 5 раз чаще встречаются у детей дошкольного возраста, чем у детей старшего возраста и взрослых [187]. Европейские авторы это противоречие (высокая подверженность нападению клещей, но низкая заболеваемость КЭ у детей) объясняют тем фактом, что детский КЭ часто остается недиагностированным.

Мы полностью согласны с данными европейских исследований, наши данные полностью совпадают с этими данными. Нами также выявлена значительная диспропорцию между количеством укушенных клещами детей и взрослых, так на примере 2015 года в пилотном учреждении Алматинского региона, укусы клещей у детей регистрировались в 350 случаях (61,4%), а у

взрослых только в 207 случаях (36,3%), соотношение как 1,7 : 1, в то же время вероятных случаев было отмечено у детей – 37 (18,9%) случаев, а у взрослых – 147 случаев, т.е. соотношение кардинальным образом изменилось стали преобладать взрослые в соотношении 1 : 4. Среди подтвержденных случаев, это изменение увеличилось еще больше – лишь 1 (6,7%) подтвержденный случай КЭ зарегистрирован у детей, в то время как у взрослых их было 13 (86,7%), соотношение 1 : 13. Соотношение число укусов: подтвержденный случай составило у детей 350 : 1, у подростков 13 : 1, а у взрослых 16 : 1.

Детские случаи КЭ по данным европейских авторов могут не распознаваться, вероятно, потому, что болезнь обычно представляет собой нетипичные неврологические проявления [187,188,190].

Еще реже возникает подозрение на КЭ у детей младшего возраста [187]. Однако, болезнь может развиваться у детей в возрасте всего нескольких месяцев [191-194].

Положение о том, что детский КЭ может быть недиагностирован, дополнительно подтверждается высокой частотой, неврологических жалоб в педиатрическом отделении неотложной помощи в проспективном исследовании [188].

Мы провели специальное исследование для выяснения реальной динамики клинических проявлений КЭ у детей в Алматинском регионе. При этом мы выяснили, что КЭ у детей с подтвержденным диагнозом КЭ, госпитализированных в последние годы в г. Алматы, всегда протекал в виде двухволновой инфекции. Причем во время первой волны даже не возникало подозрения на КЭ и больным выставлялись диагнозы: острое респираторное заболевание, острый фарингит или катаральный тонзиллит. Подозрение на КЭ возникало позже, когда развивалась вторая волна с поражением ЦНС, при этом наличии первой волны упускалось и течение болезни трактовались как одноволновое. Однако при этом при обследовании уже обнаруживались IgM, что подтверждает более раннее начало, т.е. – наличие недиагностированной первой волны КЭ.

Можно предположить, что если вторично-очаговые проявления КЭ (вторая волна инфекции) не разовьется, и все заболевание останется в виде фазы генерализации (лихорадочная форма), то диагноз не будет установлен и зарегистрирован. Скорее всего именно эта особенность течения КЭ у детей объясняет «исчезновение» большого числа случаев детского КЭ.

Таким образом, подозрение на КЭ должно возникать у всех пациентов, в особенности детей, у которых в анамнезе были факторы риска заражения КЭ. Это в свою очередь требует обследование этого контингента на КЭ.

### **Клинические проявления КЭ у детей.**

По европейским данным укусы клещей были отмечены в 50-75% случаев детского КЭ [185,187, 195,196].

Одни авторы отмечали двухволновое течение более чем у 70% детей, в начале развивался гриппоподобный синдром с последующим коротким бессимптомным периодом, а затем вторично-очаговая фаза с различной степенью выраженностью от менингита до менингоэнцефаломиелита [185,195,196,197].

Однако другие авторы наблюдали гораздо меньшее количество двухволнового течения, особенно, среди детей дошкольного возраста [187,188].

Отмечено, что у детей могут иметь место неспецифические клинические проявления, т.е. без неврологической симптоматики, и более легкое клиническое течение [184,185,187,198]. Т.о, клинические проявления КЭ у детей отличаются от течения болезни у взрослых, что может способствовать гиподиагностике [187,188] этот факт подчеркивается Мейером и др., которые сообщили о серии случаев КЭ у детей, появляющихся как лихорадка без вторично-очаговых симптомов [199].

Для клинических проявлений КЭ у детей, характерна была лихорадка [185,197,195,196], однако, как в ретроспективных [187], так и в проспективных исследованиях было отмечено, что лихорадка  $>38.5^{\circ}\text{C}$  не всегда наблюдалась у детей при КЭ [188], наряду с лихорадкой, головная боль и рвота были основными особенностями КЭ у детей с частотой 90-100% и 50-90%, соответственно. Угнетенность/недомогание, поведенческие изменения, светобоязнь, боль в мышцах как правило, регистрируются, но с различной частотой в разных наблюдениях [183-185,187,188,195,196,200]. Менингеальные признаки наблюдались у  $>80\%$  инфицированных детей [183,185,185,196], но и здесь у маленьких детей интенсивность проявлений была менее выражена, чем у взрослых [187]. Менингит у детей отмечен у 63-79% случаев, менингоэнцефалит - у 21-38%, менингоэнцефаломиелит - у 0-4% [183,195,200] (рис. 42,43).



Рисунок 42 - Тяжелое течение КЭ, явления энцефалита, сознание отсутствует. А - поза «легавой собаки» В - гиперемия, одутловатость лица (фото Дмитровского А.М.)



Рисунок 43 - Тяжелое течение КЭ, явления менингита. А - ригидность мышц затылка. В - положительные симптомы Кернига, Брудзинского (нижний) (фото Дмитровского А.М.)

Другими проявлениями КЭ в детском возрасте были тремор, изменение внешнего вида, угнетенность, лимфаденопатия, апатия, гиперестезии и нарушение ориентации/когнитивная дисфункция [183,185,187,188,195,196,200,201]. У некоторых детей развивались судороги и гемипарез [183,187,196]

Для подтверждения диагноза КЭ в детском возрасте необходимо исследовать парные сыворотки, поскольку антитела могут отсутствовать в начальной фазе [187,188]. В крови отмечается умеренный лейкоцитоз, повышенная СОЭ, повышенный С-реактивный белок [185-185,187,195,196]. Следует отметить, что у взрослых больных КЭ имели место менее выраженные воспалительные изменения крови [185,187].

Как и у взрослых, у детей наблюдается тромбоцитопения и повышение трансаминаз [196].

Обследование детей с подозрением на КЭ должно включать люмбальную пункцию, для выявления плеоцитоза в спинномозговой жидкости с преобладанием лимфоцитов [183-185,187,195,196,201], кроме того у некоторых детей отмечался повышенный уровень альбумина в спинномозговой жидкости. Однако этот показатель более характерен для

взрослых [185,187], что свидетельствует о более ограниченном энцефалитическом поражении в детском возрасте. Это также можно заключить из более низкой частоты менингоэнцефалита и менингоэнцефаломиелита, наблюдаемых у детей, по данным Европейских исследователей, по сравнению со взрослыми больными.

Из инструментальных исследований ЭЭГ в острой фазе детского КЭ выявляла умеренную или генерализованную, замедляющую фоновую активность, но также и резкие волны [184,201].

МРТ наиболее часто обнаруживал изменения в таламусе [184,201–203], также в структурах мозжечка, в хвостатом ядре, в коре. Следует отметить, что у некоторых детей МРТ не смогла обнаружить никакой патологии [201,203]. Штюльпнагель и др. сообщили о неблагоприятных результатах, т. е. длительных неврологических расстройствах и смерти у детей с изменениями МРТ [203].

В заключение следует отметить, что лихорадка, головная боль, и рвота являются общими для детей и взрослых. У детей, как правило, чаще развивается менингит и более выраженные воспалительные изменения крови.

**Заболеваемость и летальность** Большинство укусов клещей у детей не приводят к манифестированной болезни. Fritsch et al, показали, что дети больные КЭ, проводят в стационаре в среднем 18 дней [183], по другим данным, пребывания в больнице ограничивается 5-13 днями [184,185,188,195,196]. У значительной доли детей при выписке все еще сохраняются отдельные симптомы болезни [200,204], что отличает КЭ от других инфекций ЦНС [204]. Engman et al описали более длительный период выздоровления у детей с КЭ [205].

КЭ в детском возрасте, примерно в два раза чаще встречается у мальчиков [184,185,189,206,207].

Клещевой энцефалит у детей составляет от 5% до 22% всех случаев КЭ [183,196,205] в Европе, о случаях детской летальности сообщается нечасто [187,208].

**Долгосрочные последствия КЭ у детей.** Хорошо известно возникновение долгосрочных неврологических и нейропсихологических последствий примерно у одной трети взрослых переболевших КЭ [184,209], однако данные литературы противоречивы, в отношении длительных отдаленных последствий в детском возрасте. Некоторые исследователи считают, что детский КЭ имеет более благоприятные исходы [195,196,200]. Но есть данные, что детский КЭ несет риск неполного восстановления, особенно с точки зрения физического здоровья и когнитивных функций.

По данным Schmolck et al. в среднем через 3,2 года (диапазон 6 месяцев–11 лет) после острого заболевания КЭ дети, перенесшие КЭ, показали более

низкие баллы при структурированном неврологическом обследовании, при этом значительно ухудшили внимание и психомоторную скорость. Кроме того, только один ребенок в группе из 19 человек имел нормальную ЭЭГ, в то время как у остальных детей были обнаружены патологические симптомы (в основном фоновое замедление) без клинических проявлений [201]. Фаулер и др. показали, что 4 из 6 детей через несколько лет после перенесенного КЭ имели остаточные симптомы, но не всегда очевидные [210]. Возникновение остаточных симптомов в детском возрасте было подтверждено и Engman et al [205].

Через 1 год после КЭ у детей отмечали повышенную утомляемость, головную боль и раздражительность достоверно чаще, чем в контрольной группе. Кроме того, дети, после КЭ, имели больше проблем (5 из 7), с памятью, исполнительными функциями и восприятием [205].

В более крупном исследовании Фаулера и др. были консолидированы результаты остаточных симптомов и нейродинамических/когнитивных проблем в детском возрасте после КЭ. Следует отметить, что тяжесть острой фазы заболевания не влияла на риск долгосрочных последствий. Больше чем 3 остаточных симптома (например, головная боль, усталость, проблемы с памятью, раздражительность, проблемы концентрации) наблюдались примерно у 70% детей в отдаленном периоде после острого заболевания. Клинически значимые проблемы с исполнительным функционированием отмечены примерно у 40% детей. Кроме того, значительное снижение индекса рабочей памяти, было замечено с использованием шкалы интеллекта Wechsler [211]. Значительный дефицит в рабочей памяти были показаны у детей после КЭ, при этом МРТ показывает диффузное повреждение нейронов ответственных за развитие нейродинамических/когнитивных проблем [212]. Krbkova et al также описали когнитивные проблемы (проблемы с памятью и снижение школьных оценок) у 11% детей в течение длительного времени после перенесенного КЭ [196].

Отдаленные последствия соматического характера реже отмечались в детском возрасте. Fritsch et al сообщили о тяжелых неврологических осложнениях (гемипарез и эпилепсия) у 1,7% детей, перенесших КЭ в большом когортном исследовании [183]. Другие авторы также сообщали о неврологических осложнениях, в основном гемипарезах, у 2% детей после КЭ [192,196,202,206], что меньше, чем у взрослых (приблизительно 10%) [184,213,192,195,200,202,206,173].

Устойчивая к лечению эпилепсия наблюдалась у 10 детей (преимущественно мальчиков) в течение нескольких лет после КЭ [183,192,196,201,202]. Дети в этой когорте также страдали от глазодвигательной дисфункции, различной степени пареза, дизартрии, мозжечковых признаков и когнитивной дисфункции [207].

Т.о, у детей после перенесенного КЭ имеется высокий риск развития субъективных проявлений (остаточных симптомов), которые в определенной степени могут быть объективно оценены с помощью структурированных анкет и интервью [204,205,211]. Соматические осложнения и эпилепсии, развиваются более редко, но легче диагностируются. Таким образом, необходимо осуществлять длительное структурированное наблюдение за детьми после перенесенного КЭ, с тем чтобы можно было принимать ранние меры.

Таким образом, с точки зрения европейских исследователей, с которой мы полностью согласны, необходимо внедрять иммунизацию против КЭ детей, даже самых маленьких, в эндемичных регионах, а также устанавливать надлежащее диспансерное наблюдение после перенесенного КЭ.

## **6. Система эпидемиологического надзора за КЭ в Казахстане на примере Восточно-Казахстанской области.**

### **6.1. Распространение клещевого энцефалита.**

Как мы уже отмечали выше, несмотря на то что в официальных документах эндемичными в РК признаются только две области (Алматинская и Восточно-Казахстанская) мы не можем с этим согласиться, опираясь на данные многолетних исследований по природной очаговости КЭ в Казахстане, проводимых в бывшем институте эпидемиологии [214]. События последних лет, а именно – появление клинически манифестированных, подтвержденных случаев КЭ в «неэндемичных», а точнее в описанных ранее, но потом «забытых» очагах подтверждают это положение. Природная очаговость КЭ распространена в РК значительно шире, упомянутых двух областей, распространяясь также на Северо-Казахстанскую, Костанайскую, Карагандинскую, Акмолинскую, Павлодарскую, а также Жымбылскую области. По нашему мнению даже один подтвержденный (не завозной) случай КЭ у человека является доказательством наличия природного очага, учитывая описанные выше особенности структуры этого очага, что делает его очень стойким экобиоценотическим образованием

Восточно-Казахстанская область, имеющая большие лесные массивы, является классическим примером эндемичной территорией по заболеваемости клещевым энцефалитом. Территория Восточно-Казахстанской области представлена 15 районами и 4-мя городами, из них природными очагами клещевого энцефалита является 7 (37%) административных территорий: Глубоковский, Зыряновский, Катон-

### Клещевой энцефалит

Карагайский, Уланский, Шемонаихинский районы и города Усть-Каменогорск и Риддер.

Наиболее активными природными очагами клещевого энцефалита в ВКО являются территории Катон-Карагайского района (Катон-Карагайский регион) и г. Риддер, расположенных в горно-лесной зоне, которые отличаются от других эндемичных районов и городов высокой численностью клещей *Ixodes persulcatus* и регистрацией максимальной заболеваемости. В этих очагах ежегодно регистрируется до 70% случаев клещевого энцефалита.

Отличительной чертой эпидемиологии клещевого энцефалита на территории ВКО является расширение ареала распространения переносчиков и основных резервуаров возбудителя. Что можно сказать и в отношении других эндемичных территорий.

В 2008 году на ранее свободных от заболеваний территориях Зайсанского и Урджарского районах были зарегистрированы случаи клещевого энцефалита, а также в Большенарымском регионе Катон-Карагайского района.

Распространению вируса клещевого энцефалита способствует миграция птиц, а также грызунов, являющихся резервуарами вируса.

Также одной из особенностей эпидемиологии клещевого энцефалита на территории Восточно-Казахстанской области является наличие сочетанных природных очагов: кроме клещевого энцефалита, на этих очагах регистрируется клещевой боррелиоз. Так, в период с 2005 по 2010 годы на территориях Зыряновского района и г. Риддер зарегистрирован клещевой боррелиоз от 3-х до 25 случаев за эпидемиологический сезон.

В отличие от клещевого энцефалита, регистрация клещевого боррелиоза начинается с апреля месяца, а также имеются случаи регистрации заболеваний в осенне-зимний период (Зыряновский район), связанные с клинической манифестацией болезни.

В 2009 году были получены данные из Института эпидемиологии Роспотребнадзора (г. Москва) по молекулярно-генетическому исследованию иксодидовых клещей, собранных в Восточно-Казахстанской области. Удельный вес обнаруженных боррелий составил 36,4%.

На базе лаборатории особо опасных инфекций ЦСЭЭ ВКО с 2007 года проводятся исследования клещей и сывороток лихорадящих больных на боррелии; в период с 2007 по 2009 годы исследованы 110 сывороток крови от больных с подозрением на клещевой боррелиоз, и в 11 случаях (10%) диагноз боррелиоза был подтвержден.

По данным Р.А.Егембердиевой [215] при исследовании 281 клещей *I.persulcatus*, собранных на территории Восточно-Казахстанской области, установлена их зараженность вирусом клещевого энцефалита на уровне 2,8% (8 из 281), а также у них обнаружена ДНК *B.burgdorferi* в 40,6% проб (в 114 из 281) и в 2,1% проб была обнаружена ДНК *B.miyamotoi*, а также *Erlchia muris* – 7,8% (22 из 281) и *Anaplasma phagocytophillum* – 2,1 % (6 из 281) (таб.10).

Таблица 10.Результаты исследований клещей в ВКО

№	Район	Всего	ВКЭ		Brb		Brm		Anapl.		Erlih	
			абс	%	Абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
	<b>ВКО</b>	<b>281</b>	<b>8</b>	<b>2,8</b>	<b>114</b>	<b>40,6</b>	<b>6</b>	<b>2,1</b>	<b>6</b>	<b>2,1</b>	<b>22</b>	<b>7,8</b>
1	Зыряновск	88	6	6,8	39	44,3	1	1,1	3	3,4	11	12,5
2	Риддер	193	2	1,0	75	38,9	5	2,6	3	1,6	11	5,7

При генотипировании все изоляты ВКЭ отнесены к сибирскому подтипу. При анализе нуклеотидной последовательности E гена одного из образцов РНК установлена его наибольшая гомология со штаммом 1467, изолированным из клещей в Новосибирской области (AY753582, Genbank), и близость штамму Байдар, изолированному в 1941 г. М.П.Чумаковым из мозга умершего от энцефалита пациента в Казахстане.

Приведенные данные подтверждают наше мнение о том, что эпиднадзор за клещевыми инфекциям должен осуществляться комплексно, не за одной какой-либо инфекцией, а за всеми инфекциями, которые могут резервироваться в клещах и предаваться от них людям.

В частности, в данном случае – за клещевым энцефалитом, боррелиозом, эрлихиозом и анаплазмозом, при необходимости в этот список должны включаться – коксиеллез, листериоз, туляремия.

## 6.2. Особенности эпизоотологии КЭ в ВКО.

Фауна позвоночных региона объединяет в своём составе представителей 6 классов: круглоротые насчитывают 2 вида, костные рыбы – 36 видов, земноводные – 5 видов, пресмыкающиеся – 17 видов, птицы – 372 вида, млекопитающие – 109 видов. В целом по Казахстану круглоротые насчитывают 3 вида, костные рыбы – 104 вида, земноводные – 12 видов, пресмыкающиеся – 49 видов, птицы – 448 видов, млекопитающие -178 видов.

В Восточно-Казахстанской области отмечено обитание 109 видов млекопитающих, в том числе 50 видов грызунов. Наиболее распространёнными видами-переносчиками зоонозных инфекций в полупустынной и сухостепной зонах на юге и западе области являются водяная полёвка, лесная мышь, узкочерепная полёвка, степная пеструшка.

В лесостепной зоне (северные и восточные районы области) – водяная полёвка, полёвка-экономка, лесная мышь, полевая мышь, серый хомячок.

В лесной зоне (горные районы на востоке и юге области) – красная полёвка, красно-серая полёвка, лесная и восточно-азиатская мыши.

В населённых пунктах домовая мышь, серая крыса, лесная мышь, обыкновенная полёвка.

Стабильно высокая численность грызунов в области отмечается в биотопах лесостепной и лесной зон (Глубоковский, Зыряновский, Шемонаихинский, Уланский районы). Причиной является наличие хорошо защищённых биотопов (леса, кустарниковые заросли, пойменные ассоциации) и хороших кормовых условий в них.

В г. Усть-Каменогорске и его окрестностях обитают 14 видов грызунов (табл. 11).

Таблица 11. Видовой состав грызунов, обитающих в г. Усть-Каменогорске и его окрестностях

<b>Семейство мышинных</b>	<b>Семейство хомякообразных</b>	<b>Семейство мышовки</b>
Лесная мышь Полевая мышь Домовая мышь Мышь малютка Серая крыса	Обыкновенная полёвка Полёвка-экономка Узкочерепная полёвка Красно-серая полёвка Водяная полёвка Красная полёвка Серый хомячок Барабинский хомячок	Алтайская мышовка

### **6.3. История борьбы с клещевым энцефалитом на территории ВКО.**

Распространение клещевых трансмиссивных инфекций характерно для зоны умеренного климата Северной Азии, территорий южной Сибири и юга российского Дальнего Востока, обладающих благоприятными природными условиями для существования природных очагов этих инфекций. Существенное разнообразие ландшафтов, наличие вертикальной зональности, погодно-климатические факторы, особенности геоботанических ассоциаций и фаунистических комплексов ВКО способствуют поддержанию в природе возбудителей клещевого энцефалита. На территории ВКО среди природно-очаговых инфекций ведущее место занимает клещевой энцефалит.

Проблема КЭ для Восточно-Казахстанской области на протяжении десятилетий остаётся актуальной. Отроги Алтайской горной системы делят территорию области на горную и равнинную. Горная часть области покрыта хвойными и лиственными лесами, а также кустарниковой растительностью. Основным переносчиком и хранителем вируса клещевого энцефалита в природных очагах области являются клещи *Ixodes persulcatus*, заселяющие северные склоны южно-алтайских гор. Основные станции *Ixodes persulcatus* связаны со склонами гор, покрытыми смешанными лесами (пихта, осина, берёза) с хорошо развитым кустарниковым подлеском и травянистым покровом.

Первый случай клещевого энцефалита в области зарегистрирован в 1949 году, затем в 1952 году среди строителей железной дороги Усть-Каменогорск – Зыряновск, зарегистрировано 12 случаев, в 1953 г. – 17, в 1954 г. – 27 случаев.

За период с 1952 по 2010 годы зарегистрировано 466 случаев КЭ. За годы регистрации заболеваемости (58 лет) распределение её происходило неравномерно: в первые годы регистрации отмечался волнообразное колебание заболеваемости (1952 – 1954 г.г., 1957 – 1959 г.г., 1964 – 1966 г.г.), затем снижение интенсивности эпидпроцесса до 2 – 5 случаев в год и новый подъём заболеваемости, начиная с 1997 года (рис. 44).

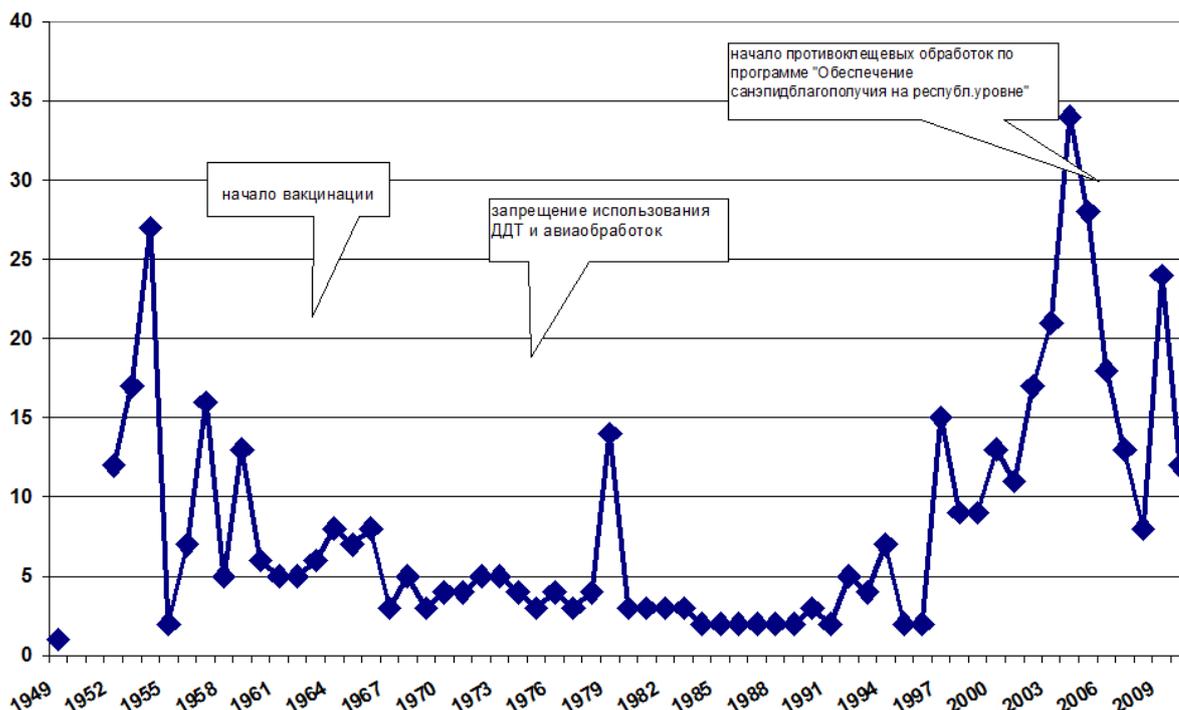


Рисунок 44 - Динамика заболеваемости клещевым энцефалитом в Восточно-Казахстанской области за период с 1949 по 2010 годы

Рост заболеваемости КЭ в 1950 – 1960 годах объясняется активизацией строительных работ в области, таких как строительство железной дороги, затем Бухтарминского водохранилища; всё это требовало освоения нетронутых лесов и привлечения дополнительных рабочих рук из числа приезжих. Рост заболеваемости отмечался вплоть до 1966 года, когда в 1965 г. была начата активная и пассивная иммунизация против клещевого энцефалита вакциной и иммуноглобулином.

После выраженного подъёма в начале 1970-х годов отмечается спад заболеваемости, на что, помимо природных факторов, оказали влияние обширные, в том числе с помощью авиации, противоклещевые обработки препаратом ДДТ.

В дальнейшем, в конце 1990-х годов, авиаобработки были свёрнуты, что привело к росту заболеваемости.

Последующее снижение уровня заболеваемости отмечается с 2005 года, когда были начаты противоклещевые обработки на территориях повышенного риска заражения КЭ по программе «Обеспечение санэпидблагополучия на республиканском уровне», а также проведение массовой иммунизации населения высокоэндемичных территорий области.

Из 19 районов области клещевой энцефалит регистрировался в 7 районах (Глубоковский, Зыряновский, Уланский, Катон-Карагайский, Кокпектинский (Самарский регион и окрестности г. Риддера). За 50-летний период регистрации заболеваемости КЭ интенсивность распределения её по территории области менялась. Так, если в 50-х годах 80% заболеваемости регистрировалась на территории Зыряновского района, то в 90-х и 2000-х годах 32% заболеваемости зарегистрировано на территории Катон-Карагайского района и 30% на территории г. Риддер.

Первые случаи заболеваемости регистрировались в мае, максимум в июле, и последние — в сентябре. Подобное проявление эпидемического процесса зависит от сезонных колебаний численности основных переносчиков вируса КЭ – клещей *Ixodes persulcatus*, которые в природе появляются в конце апреля - начале мая, к концу мая численность их резко возрастает, пик численности наблюдается в первой декаде июня. Динамика заболеваемости отстаёт от колебаний численности клеща на срок инкубационного периода, в среднем на 20 дней.

Как показывают наблюдения, численность клещей *Ixodes persulcatus* в природе подвержены значительным колебаниям. Так, например, в 1998 г. в первой декаде июля, при среднесуточной температуре воздуха +20°C численность клещей этого вида во всех исследованных маршрутах резко снизилась и составила 4 – 9 экземпляров на флаг / км. В 1999 г. на этих же станциях, при тех же условиях численность клеща *Ixodes persulcatus* была более высокой и достигала 40 экземпляров на флаг / км, а на отдельных участках до 70 и более экземпляров. Значительные колебания численности клещей *Ixodes persulcatus* наблюдались также в одном и том же году на смежных участках, имеющих сравнительно одинаковые ландшафтно-климатические и фаунистические условия. Например, в селе Зимовье во второй декаде июня 1995 г. было собрано на флаг / км – 20 экземпляров, а в районе с Черемшанка не более 4 экземпляров (Глубоковский район). Все эти данные учитывались при планировании и проведении профилактических мероприятий.

Профилактические мероприятия против клещевого энцефалита проводились в следующих направлениях: борьба с переносчиком, оздоровление очагов, защита от укусов спецодеждой и репеллентами, а также активная иммунизация.

С 1952 года, согласно комплексных планов, утвержденных местными органами власти, проводились мероприятия по оздоровлению территорий. С

этой целью использовался дуст ГХЦГ и ДДТ для обработки эндемичных территорий и вокруг летних оздоровительных учреждений. С 1956 года, после изучения эффективности проводимых акарицидных обработок, был сделан вывод, что авиаобработки больших территорий (более 500 га) дустом ДДТ ранней весной «по снегу» дают хороший эффект в борьбе с переносчиками в течение длительного времени (4 года).

В 1978 году, после прекращения массовых акарицидных обработок дустом ДДТ, службой области было принято решение о проведении барьерных противоклещевых обработок мест массового отдыха населения силами хозяйствующих субъектов и локальные обработки участков повышенного риска заражения клещевым энцефалитом за счет бюджетных средств по программе «Обеспечение санэпидблагополучия на республиканском уровне».

#### **6.4. Ландшафтное районирование ВКО по КЭ.**

Проблемы «клещевых» инфекций в силу ландшафтно-географических особенностей всегда были актуальными для Восточно-Казахстанской области (ВКО). ВКО, имеющая большие лесные массивы, является эндемичной территорией по заболеваемости КЭ. Её территория представлена 15 районами и 4-мя городами, из которых природными очагами КЭ является 7 (37%) административных территорий, из которых наиболее интенсивным очагом является территория Катон-Карагайского района и г. Риддер, где регистрируются 73% случаев клещевого энцефалита от всей заболеваемости.

В период с 2005 года по 2009 год нами анализировались данные систематических наблюдений за фенологией и численностью клещей на территории ВКО с учётом эндемичности территории. Эти данные сопоставлялись с регистрируемой заболеваемостью КЭ людей в разрезе районов.

На территории ВКО выделено 7 природных зон: степная зона, сухостепная зона, полупустынная зона, пустынная зона, предгорно-пустынно-степная зона, среднеазиатская горная область, южно-сибирская горная область.

Такое разнообразие природно-климатических условий обуславливает разнообразие фауны, в том числе и видового состава клещей.

Доминирующими родами иксодидовых клещей на территории ВКО являются *Dermacentor* и *Ixodes*. Среди них наиболее часто встречающимися видами являются *D. pictus*, *D. marginatus*, *Ix. persulcatus*. Первые два вида встречаются повсеместно, а ареал последнего приурочен к территориям,

неблагополучным по заболеваемости людей КЭ. К реже встречающимся родам иксодидовых клещей относятся *Haemaphysalis*, *Rhipicephalus* и *Hyalomma*. Клещи рода *Haemaphysalis* приурочены к лугостепному и луговому ландшафту, к долинам горных рек, лесостепные и степные зоны, островки леса. В Восточном Казахстане обнаружены в окрестностях г. Усть-Каменогорска, в Зыряновском, Глубоковском, Зайсанском районах. В других районах встречается мозаично.

Клещи рода *Rhipicephalus* предпочитают полынно-злаковые степи и полупустыни. Люди с укусами клещей рода *Rhipicephalis sanguineus* обращаются в Зыряновском районе, преимущественно жители населённых пунктов и зон отдыха на побережье Бухтарминского водохранилища, приуроченного к полупустынной местности.

Клещи рода *Hyalomma* обитают в пустыне, полупустыне, степной зоне. В Восточном Казахстане встречаются в сборах Шемонаихинского, Зайсанского, Уланского, Жарминского районов.

#### 6.5. Виды клещей, обитающих на территории ВКО.

*Dermacentor pictus* (18%) (рис. 45) – степной вид, любит открытую



Рисунок 45 – *Dermacentor pictus*

местность, вырубки, опушки леса, поляны, луга, межколочные участки лесостепи, редкие кустарниковые заросли. В Восточном Казахстане встречаются повсеместно. Хозяевами взрослых клещей служат домашние и дикие копытные, собаки, зайцы, ежи. Нападает на человека, является

переносчиком клещевого энцефалита, клещевого сыпного тифа, реже туляремии.

*Dermacentor marginatus* (52%) (рис. 46) – равнинно-степной и горно-степной вид, может обитать как в довольно сухих степных, так и в сильно увлажнённых кустарниковых и даже лесных биотопах. Наиболее многочислен на выгонно-пастбищных угодьях. Имаго питается преимущественно на крупнорогатом скоте, но встречаются также на других домашних и диких копытных, на хищных животных, ежах и зайцах. Нападает на человека, является переносчиком клещевого энцефалита, клещевого сыпного тифа, реже туляремии. Личинки и нимфы паразитируют на мелких млекопитающих. В Восточном Казахстане встречается повсеместно.



Рисунок 46 – *Dermacentor marginatus*

*Ixodes persulcatus* (30%) (рис. 47) – встречается преимущественно в лесостепных и лесных массивах. Типичные места обитания смешанные хвойно-лиственные леса таёжного и горно-таёжного типов с хорошо развитым подлеском и подростом основных пород с богатым травяным ярусом, с влажной, но не заболоченной почвой. В лесостепи *Ixodes persulcatus* селится в берёзово-осиновых колках. В степь заходит по долинам речек и оврагов, заросшим полосами леса и кустарниками. В Восточном Казахстане встречается в Зыряновском, Катон-Карагайском, Курчумском, Кокпектинском, Глубоковском районах и окрестностях г. Риддера и Усть-Каменогорска. *Ixodes persulcatus* питается на всех млекопитающих, многих птицах. Нападает на человека, является одним из основных переносчиков клещевого энцефалита.

Рисунок 47 – *Ixodes persulcatus*

К редко встречающимся видам иксодидовых клещей в Восточном Казахстане относятся роды *Haemaphysalis*, *Rhipicephalis*, *Hyalomma*.

*Haemaphysalis punctata* (1,2%) (рис. 48) – место обитания приурочено к лугостепному и луговому ландшафту, к долинам горных рек, лесостепные и степные зоны, островки леса, под полог леса не заходит. Круг хозяев имаго *Haemaphysalis punctata* включает сельскохозяйственных и диких копытных, реже клещи питаются на зайцах и сусликах. На человека нападает, является переносчиком клещевого сыпного тифа.

Рисунок 48 - *Haemaphysalis punctata*

В Восточном Казахстане был обнаружен в окрестностях г. Усть-каменогорска, в Зыряновском, Глубоковском, Зайсанском районах. В других районах встречается мозаично.

Клещи рода *Rhipicephalus sanguineus* (0,8%) (рис. 49) предпочитают полынно-злаковые степи и полупустыни. Прокормителями являются мелкие животные, собаки. Нападает на человека. Люди с укусами клещей рода

*Rhipicephalis* обращаются в Зырянском районе, преимущественно жители населённых пунктов и зон отдыха на побережье Бухтарминского водохранилища, приуроченного к полупустынной местности. Вероятно, должны встречаться в схожих местностях Катон-Карагайского района вдоль побережья Бухтарминского водохранилища.



Рисунок 49 – *Rhipicephalus sanguineus*

Клещи рода *Hyalomma* (1%) (рис. 50) обитают в пустыне, полупустыне, степной зоне. Имаго ведут пастбищный образ жизни, личинки и нимфы являются норовыми. В ВКО помимо Шемонаихинского, Зайсанского, Уланского, Жарминского районов, вероятно, должны встречаться и в Кокпектинском, Курчумском, Урджарском, Абайском, Аягозском районах, схожих по ландшафтно-климатическим зонам. Не исключена возможность участия в циркуляции риккетсий.



Рисунок 50 – *Hyalomma marginatum*

Согласно данным энтомологического мониторинга на ранее благополучных по заболеваемости клещевым энцефалитом территориях Зайсанского и Урджарского районов распространены клещи *Dermacentor marginatus*, *Dermacentor pictus*, *Haemaphysalis punctata*, что не исключает возможности передачи заболевания, но необходимы дополнительные лабораторные исследования клещей на зараженность ВКЭ.

Заболеваемость КЭ постоянно регистрируется в 4 горно-степных территориях (города Усть-Каменогорск и Риддер, Катон-Карагайский и Зырянский районы), а в 3 предгорно-степных территориях (Глубоковский, Уланский и Шемонаихинский районы) – с интервалом 1 раз в 3-4 года.

Активность клещей и обращаемость населения с укусами клещей регистрируется практически на всей территории области, из 18 территорий – на 15 (кроме Абайского, Бескарагайского и Урджарского районов). Обращаемость с укусами клеща по территории области распределена неравномерно: так, 28,9% обратившихся с укусами зарегистрированы на территории г.Усть-Каменогорска, 17,3% - на территории Катон-Карагайского, 14,2% - Шемонаихинского районов, 10,7% - в г.Риддер.

В период с 2005 г. по 2009 г. заражение вирусом клещевого энцефалита произошло на территориях 38 населенных пунктов 7-и эндемичных районов и 2-х городов области.

На территории г. Усть-Каменогорска из 17 случаев клещевого энцефалита, зарегистрированных в период с 2005 по 2009 годы, только в 2-х случаях заражение произошло в окрестностях г. Усть-Каменогорска, а в 15 случаях заражение произошло на территориях 4-х эндемичных районов области в 10 населённых пунктов. Все заболевшие лица заразились вирусом клещевого энцефалита при выходе в природный очаг с целью отдыха и хозяйственно-бытовой деятельностью.

Согласно данным энтомологического мониторинга на ранее благополучных территориях Зайсанского и Урджарского районов распространились клещи *D. marginatus*, *D. pictus*, *Haemaphysalis punctata*, что привело к регистрации в 2008 году на этих территориях случаев КЭ.

Связь заболеваемости людей КЭ с распространением клещей на данных территориях подтверждается анализом обращаемости людей по поводу укусов клещей.

За 2010 год по области с укусами клещей зарегистрировано 3342 человек (в 2009 г. – 3528 человек), в том числе детей до 14 лет — 1083 (32%). При проведении анализа обращаемости с укусами клещами во всех районах

области регистрируются *D. marginatus*, *D. pictus*, а клещи *Ix. Persulcatus* – в Катон-Карагайском, Зырянском, Глубоковском районах и в окрестностях г.г. Риддера и Усть-Каменогорска.

В период с 2005 года по 2009 год нами анализировались данные систематических наблюдений за фенологией и численностью клещей на территории ВКО с учётом эндемичности территории. Мониторинговые наблюдения за клещами проводились в эпидемиологический сезон (с 02 апреля по 08 сентября). Эти данные сопоставлялись с регистрируемой заболеваемостью клещевым энцефалитом (КЭ) людей в разрезе районов.

Активность клещей и обращаемость населения с укусами клещей регистрируется практически на всей территории области, из 18 территорий – на 15 (кроме Абайского, Бескарагайского и Урджарского районов). Обращаемость с укусами клеща по территории области распределена неравномерно: так, 28,9% обратившихся с укусами зарегистрированы на территории г.Усть-Каменогорска, 17,3% - на территории Катон-Карагайского, 14,2% - Шемонаихинского районов, 10,7% - в г. Риддер.

Согласно проведённых рекогносцировочных обследований территорий летних оздоровительных учреждений, зон отдыха и окрестностей населённых пунктов доминирующими родами иксодидовых клещей на территории ВКО являются *Dermacentor* и *Ixodes*. Среди них наиболее часто встречающимися видами являются *D. pictus*, *D. marginatus*, *Ix. Persulcatus*.

Первые два вида встречаются повсеместно, а ареал последнего приурочен к территориям, неблагоприятным по заболеваемости людей КЭ.

К реже встречающимся родам иксодидовых клещей относятся *Haemaphysalis* (приурочены к лугостепному и луговому ландшафтам), *Rhipicephalus* (предпочитают полынно-злаковые степи и полупустыни) и *Hyalomma* (обитают в пустыне, полупустыне, степной зоне).

В сборах наиболее часто встречающимися видами являются *D. marginatus* (68%), *D. pictus* (5%), *Ix. Persulcatus* (26%), меньше встречается *Hyalomma asiaticum* (1 %).

В сборах с сельскохозяйственных животных доминируют клещи рода *Dermacentor* – 95,5%, реже встречаются клещи рода *Ixodes* – 4% и *Hyalomma* – 0,5%.

В сборах районов Семипалатинского региона, сопряжённого со степями и полупустынями свыше 92% составляют клещи *D. marginatus*, *D. pictus* – 7%, *Hyalomma asiaticum* – 1%.

Клещи *Ixodes persulcatus* регистрируются в сборах городов Риддер и Усть-Каменогорск, а также Зырянского, Бородулихинского, Катон-Карагайского районов, а в пробах Шемонаихинского, Урджарского, Зайсанского, Курчумского, Уланского районов клещи *Ix. Persulcatus* не встречаются.

При проведении анализа обращаемости по поводу укусов клещей во всех районах области регистрируются укусы *D. marginatus*, *D. pictus*, а укусы клещей *Ix. Persulcatus* регистрируются в Катон-Карагайском, Зырянском, Глубоковском районах и в окрестностях городов Риддер и Усть-Каменогорск.

### **6.6. Эпидемиология КЭ.**

В ВКО, как было сказано выше присутствует *Ixodes persulcatus*, являющиеся основным резервуаром ВКЭ.

Дополнительными резервуарами, как мы уточняли ранее, вируса клещевого энцефалита являются: мышевидные грызуны и землеройки, все мелкие и средней величины зверьки (26 видов), наибольшее значение имеют полевки и землеройки, ежи, белки, бурундуки, кроты. На этих зверьках могут паразитировать от 20 до 70 клещей в различной стадии развития (личинки, нимфы, имаго).

### **Пути передачи инфекции.**

Основным путем заражения человека в ВКО остается укус клеща.

Но при лабораторном исследовании козьего молока в 2009 году в Катон-Карагайском районе были обнаружены антитела к вирусу клещевого энцефалита в 9% случаях, в результате лабораторных исследований коровьего молока в Зырянском районе обнаружены антитела к вирусу КЭ в 29% случаях. Таким образом, на эндемичных территориях ВКО показано, что молоко домашних животных (козье, коровье) инфицировано вирусом КЭ и не исключается пищевой путь заражения.

Восприимчивы к клещевому энцефалиту все возрастные группы людей. Перенесённое заболевание оставляет напряжённый иммунитет, антитела (иммуноглобулины класса G) в крови достигают максимума через 1,5-2,5 месяца и сохраняются многие годы. Иммуноглобулины класса G появляется также в крови у вакцинированных и длительно живущих лиц в природных очагах энцефалита. При исследовании крови пострадавших лиц от укусов клещей в 2009 году на эндемичных территориях ВКО в 54% случаев обнаружены антитела к вирусу КЭ (иммуноглобулины класса G), что свидетельствует о наличии процесса естественного проэпидемичивания у местных жителей.

### Многолетняя динамика заболеваемости.

С целью определения эпидемиологической характеристики КЭ нами проведено выравнивание динамических рядов заболеваемости за последние 10 лет с целью определения эпидемической тенденции заболеваемости.

Проведённый нами анализ многолетней динамики заболеваемости людей КЭ за 14-летний период (1997-2010 годы) показывает умеренную тенденцию прироста заболеваемости (рис. 51).

Абсолютный прирост заболеваемости за 14 лет составил 0,53; средний абсолютный прирост заболеваемости – 0,04; темп прироста заболеваемости – 65,39%, среднегодовой темп прироста заболеваемости – 1,9%, что соответствует умеренной тенденции прироста заболеваемости согласно градации В.Д. Белякова и соавт. (1987) [216].

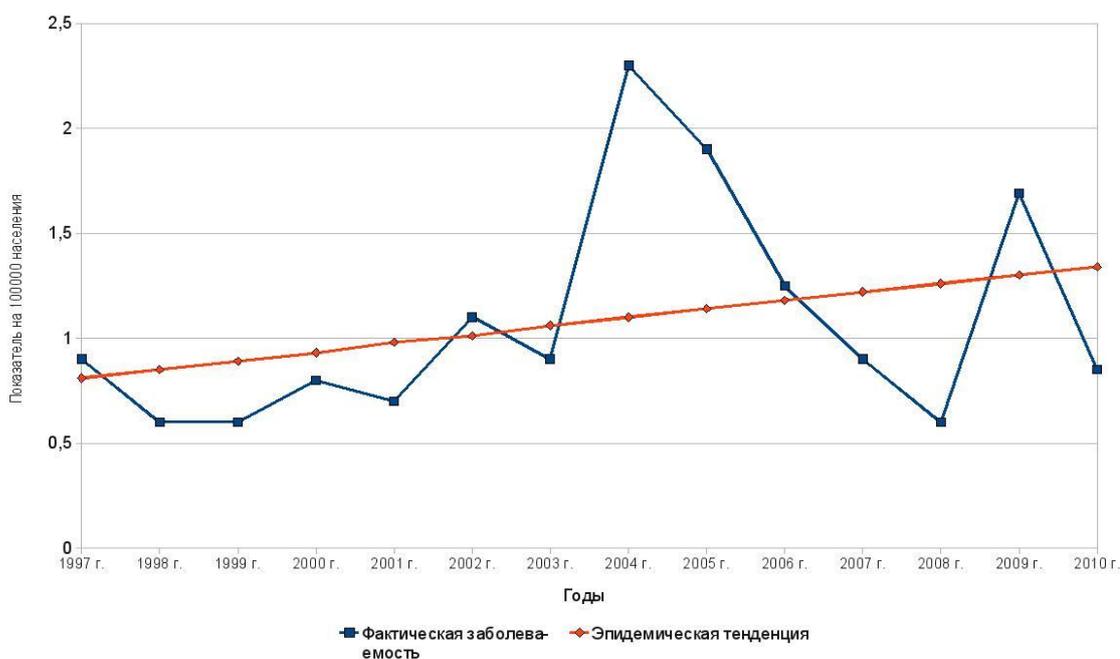


Рисунок 51 – Эпидемическая тенденция многолетней заболеваемости КЭ людей в ВКО

Анализ многолетней заболеваемости клещевого энцефалита в ВКО свидетельствует о циклическом её характере; периоды подъёма заболеваемости чередуются с периодами спада, причины которых связаны с природными факторами, такими как колебания численности иксодидовых клещей и их теплокровных прокормителей, зараженность клещей (в 2009 году на базе Института эпидемиологии Роспотребнадзора г. Москва проведены молекулярно-генетические исследования иксодовых клещей,

собранных на эндемичных территориях в Восточно-Казахстанской области; в результате исследования установлено, что удельный вес зараженных клещей на эндемичных территориях ВКО составил 1,9%).

Цикличность течения КЭ на эндемичных территориях ВКО за период с 1997 по 2010 г. представлена на рисунке 51.

### **Территориальное распределение заболеваемости клещевым энцефалитом на эндемичных территориях Восточно-Казахстанской области (2005 - 2009 гг.)**

Эпидемически активные природные очаги расположены в Катон-Карагайском районе и г. Риддер, непосредственно граничащем с Алтайским краем Российской Федерации, где регистрируется максимальный уровень заболеваемости клещевым энцефалитом (69,3%), в связи их климатическими и ландшафтно-географическими особенностями. В период с 2005 по 2009 годы в Катон-Карагайском районе удельный вес больных клещевым энцефалитом составил 35,2%, в г. Риддер - 34,1%.

В период с 2005 г. по 2009 г. заражение вирусом клещевого энцефалита произошло на территориях 38 населённых пунктов 7-и эндемичных районов и 2-х городов области (рис. 52).



Рисунок 52 — Территориальное распределение заболеваемости КЭ на территории ВКО

На территории г. Усть-Каменогорска из 17 случаев клещевого

Клещевой энцефалит

энцефалита, зарегистрированных в период с 2005 по 2009 годы, только в 2-х случаях заражение произошло в окрестностях г. Усть-Каменогорска, а в 15 случаях заражение произошло на территориях 4-х эндемичных районов области в 10 населённых пунктов. Все заболевшие лица заразились вирусом клещевого энцефалита при выходе в природный очаг с целью отдыха и хозяйственно-бытовой деятельностью.

Структура распределения заболеваемости по территориям заражения представлена в таблицах 12 и 13.

**Сезонность.**

Годовая динамика случаев заболеваний КЭ носит выраженный сезонный характер. Заболеваемость регистрируется в период наибольшей активности клещей - с мая по август месяцы. Этот период года наиболее опасен в плане заражения, длительность эпидемического сезона в области составляет 4 месяца (май- август).

На эндемичных территориях ВКО максимальный уровень заболеваемости регистрируется с июня по июль месяцы (73,7%), затем она снижается и отмечается в виде единичных случаев.

Таблица 12. Территориальное распределение заболеваемости КЭ на территории ВКО

<b>Районы и города, где зарегистрирована заболеваемость</b>	<b>Место заражения вирусом клещевого энцефалита</b>
1. Зайсанский	Зайсанский район, с. Чурчитсу
2. Урджарский	Урджарский район, с. Алексеевка
3. г. Риддер	Окрестности г. Риддер, с. Коноваловка, с. Поперечное, с. Ливино
4. Шемонаихинский	Район леса
5. Глубоковский	с. Перевальное, пос. Тарханка, с. Бобровка, Горная Ульбинка, с. Быструха
6. Зыряновский	г. Зыряновск, с. Богатырева, с. Зубовск, с. Феклистовка, пос. Новая Бухтарма (б/о Айна), с. Тёплый ключ
7. Уланский	С.Асу-Булак, с.Украинка
8. Катон-Карагайский	Жана-Улгы, с. Чингистау, с. Каинды, с. Аксу, с. Солоновка, с. Топкайын, (2-4 сл); на следующих территориях по 1 сл: с.с. Каинды, Черемошка, Енбек, Урыль, Коробиха, с. Малая Нарымка, Язовая, Аршаты, Балгын, Солдатовка, с. Катон.
9.г. Усть-Каменогорск	посёлок Аблакетка, посёлок Красина
<b>Итого:</b>	<b>Заражения вирусом КЭ произошла на территории 7 районов, 2-х городов и 38 населенных пунктов</b>

### Распределение заболеваемости по возрасту.

Заболеванию клещевым энцефалитом подвержены все возрастные группы, но в основном это активное население в возрасте от 20 до 60 лет, наиболее часто посещающие природные очаги с хозяйственно-бытовыми целями, удельный вес которых составил 69,3%.

Анализ распределения заболеваемости КЭ по возрастным группам показывает её преобладание среди детей в возрастной группе от 10 до 14 лет, среди взрослых – 30-39 лет, что объясняется участием в выпасе сельскохозяйственных животных и более интенсивным контактом с представителями диких млекопитающих.

### Распределение заболеваемости по социальным группам.

Заболеваемость клещевым энцефалитом преобладают среди неработающего взрослого и неорганизованного детского населения (40,6%) и чаще регистрируется среди мужчин ( 77%).

Таблица 13. Распределение числа заболевших по КЭ по месту заражения

Территория заражения	2005г.	2006.	2007г.	2008г.	2009г.	Итого
<b>1.Глубоковский район:</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>10</b>
1.1.Горная Ульбинка	1				2	3
1.2.с. Перевальное	2					2
1.3. пос. Тарханка	1		1		1	3
1.4.с.Ушановский					1	1
1.5.с. Бобровка		1				1
<b>2.Зыряновский район:</b>					<b>3</b>	<b>3</b>
2.1.с. Богатырево					1	1
2.2.с. Феклистовка					1	1
2.3. База отдыха «Айна»					1	1
<b>3.Катон-Карагайский район</b>					<b>1</b>	<b>1</b>
3.1. с. Катон					1	1
<b>4.Уланский район:</b>			<b>1</b>			<b>1</b>
4.1. с. Украинка			1			<b>1</b>

<b>5.г.Усть-Каменогорск:</b>			<b>1</b>		<b>1</b>	<b>2</b>
5.1. пос.Красина			1			1
5.2.пос. Аблакетка					1	1
Итого случаев:	4	1	3	0	9	<b>17</b>
Количество населённых пунктов:	3	1	3	0	8	<b>15</b>

### **6.7. Диагностика КЭ.**

#### **Алгоритм клинической диагностики клещевого энцефалита.**

Учитывая возможность наличия в клещах разных возбудителей, очень важна разработка комплексного алгоритмического подхода к диагностике и дифференциальной диагностике возникающего после укуса клеща заболевания.

Желательно, комплексное обследование клеща на наличие возбудителей клещевых инфекций. При этом надо понимать, что только исследование в ПЦР может с достаточной точностью показать отсутствие того или иного возбудителя, с другой стороны при использовании стандартных тест систем, отрицательный результат может быть из-за несовпадения использованных для производства тест систем праймеров и генетических характеристик циркулирующих штаммов. В этой ситуации, желательно выделение всего комплекса РНК/ДНК и его изучение по типовым мишеням.

Несмотря на то, что антитела сразу после укуса клеща, естественно не появятся, желательно серологическое обследование укушенных на наличие антител к клещевым инфекциям, с последующим повторением исследования перед снятием с наблюдения, или чрез 5-7 дней после появления клинической симптоматики.

После укуса клеща необходимо установить медицинское наблюдение или проводить термометрирование в течение 30 дней (максимальный инкубационный период КЭ).

Надо подчеркнуть, что все инфекции, передающиеся клещами, начинаются остро с повышения температуры. Поэтому объективным показателем начала инфекции будет повышение температуры.

Надо подчеркнуть, что все клещевые инфекции начинаются достаточно стереотипно – лихорадка, интоксикация, головная боль, м.б., тошнота, даже рвота, боль в животе. В этой ситуации необходимо проведение общего анализа крови и ПЦР крови на клещевые инфекции.

При появлении первичного кожного аффекта в месте укуса клеща в виде т.н. «черного пятна», пятнисто-папулезной сыпи и регионального лимфаденита, возникает подозрение на клещевой риккетсиоз из группы пятнистых лихорадок.

При появлении первичного кожного аффекта в месте укуса клеща в виде кольцевидной эритемы, возникает подозрение на клещевой боррелиоз.

При появлении первичного кожного аффекта в месте укуса клеща, проходящего этапы развития пятно-папула-везикула-пустула-язва, и болезненного регионального лимфаденита, возможно также – лимфангоита, возникает подозрение на листериоз или туляремию.

При появлении лихорадки, головной боли и рвоты, возникает подозрение на клещевой энцефалит, необходимо проверить наличие менингельных симптомов и при их наличии провести люмбальную пункцию и исследование ликвора.

Однако, даже при КЭ, далеко не всегда развивается неврологическая симптоматика, заболевание может протекать в виде лихорадочной формы/фазы инфекции, с такими же проявлениями могут протекать эрлихиоз и анаплазмоз. Поэтому через 5-7 дней после появления лихорадочного синдрома необходимо провести серологическое исследование на антитела к возбудителям клещевых инфекций.

Подобный алгоритм клинико-лабораторной диагностики\дифференциальной диагностики позволит своевременно диагностировать КЭ и/или другие клещевые инфекции.

#### **Лабораторная диагностика клещевого энцефалита.**

Клещевой энцефалит можно заподозрить на основании: эпидемических данных (посещение леса, укус клеща), клинических данных (высокая лихорадка, менингеальный синдром, очаговые симптомы). Только по клиническим симптомам диагноз клещевой энцефалит поставить нельзя. Повышение температуры и/или неврологические расстройства после укуса клеща могут быть вызваны другими причинами. При этом эти причины могут быть как связаны (клещевой боррелиоз), так и не связаны с укусом клеща (герпетический энцефалит, гнойный менингит). При этом важно исключить гнойный менингит или герпетический энцефалит, так как эти болезни требуют неотложного специального лечения.

Люмбальная пункция и последующее исследование ликвора могут определить наличие и характер поражения ЦНС. С ее помощью можно сразу диагностировать гнойный менингит или субарахноидальное кровоизлияние –

болезни, требующие экстренного специального лечения. Но на основании люмбальной пункции диагноз клещевой энцефалит поставить нельзя, так как изменения в спинномозговой жидкости при клещевом энцефалите соответствуют картине умеренного нейтрофильного, смешанного или серозного менингита или энцефалита, который может быть вызван другими причинами. Поэтому кроме клинико-лабораторного исследования больной с подозрением на клещевой энцефалит требует обязательного лабораторно-этиологического подтверждения, в соответствии со стандартным определением случая и клиническим протоколом.

Для подтверждения диагноза используют следующие анализы:

– ПЦР крови на РНК вируса клещевого энцефалита в остром периоде – лихорадочной фазе/форме инфекции, что подтверждает наличие вируса в крови;

– ПЦР ликвора на РНК вируса клещевого энцефалита в неврологической фазе/вторично-очаговой форме инфекции, что подтверждает наличие вируса в спинномозговой жидкости;

– ИФА крови и/или ликвора на наличие IgM к вирусу клещевого энцефалита — положительный результат говорит о том, что человек недавно заразился вирусом клещевого энцефалита;

– ИФА крови и/или ликвора на наличие IgG к вирусу клещевого энцефалита.

Стандартная динамика последовательного появления в начале – IgM, затем IgG подтверждает наличие текущей инфекции. Однако эта динамика имеет место только при первичном контакте организма с вирусом и развитием соответственно первичного иммунного ответа. Как мы упоминали выше, у значительного процента людей, проживающих в природном очаге в крови могут иметь место IgG к вирусу клещевого энцефалита, т.е. человек уже сталкивался с вирусом и его организм уже выработал антитела. В этой ситуации при новом заражении, обусловившем манифестное заболевание, иммунный ответ развивается по варианту вторичного иммунного ответа, - когда не появляются или не выявляются IgM, но в этом случае можно выявить нарастание «титра антител» (оптической плотности) IgG в парных сыворотках, именно нарастание показателей IgG будет доказательством острой инфекции.

Исследование больных после укусов клещей также должно быть комплексным, поскольку с укусом клещей человеку может передаваться одновременно более одной инфекции.

В 2001 году санэпидслужбой Восточно Казахстанской области внедрён современный метод диагностики КЭ методом ИФА для подтверждения клинического диагноза, данный метод является наиболее чувствительным, специфичным и эффективным методом. В крови заболевших первыми появляются иммуноглобулины класса М, которые определяются с помощью иммуноферментной тест-системы «Векто ВКЭ-Ig М-стрип». Лабораторное подтверждение составляет 100%. Иммуноглобулины класса М появляются в периферической крови через 2 недели после заражения вирусом КЭ и циркулируют в течение 8 недель, максимальное количество наблюдается на 4-5 неделе. Обнаружение иммуноглобулинов класса М указывает на острый инфекционный процесс и используется для подтверждения клинического диагноза. При лабораторном исследовании может быть получен и отрицательный результат, что связано ослаблением общего состояния больного предшествующими или хроническими заболеваниями, отрицательный результат может быть при тяжёлых формах и при двухволновом течении КЭ.

При оценке результатов исследования методом ИФА необходимо принимать во внимание следующее: срок забора крови от начала заболевания, особенности клинического течения КЭ, введение с лечебной целью лекарственных препаратов, влияющих на функцию иммунной системы больного.

Иммуноглобулины класса М постепенно замещаются иммуноглобулинами G, максимальное количество которых появляются через 8-9 недель после заражения. Определение иммуноглобулинов класса G используется для контроля за уровнем специфического иммунного ответа при проведении вакцинации против КЭ, т.е. для определения напряжённости иммунитета и для определения естественного иммунитета населения.

В 2007 г. на эндемичных территориях ВКО на базе паразитологической лаборатории ЦСЭЭ ВКО было организовано лабораторное исследование сывороток крови вакцинированных против вируса клещевого энцефалита лиц в целях определения уровня специфических антител (иммуноглобулины G) методом ИФА. По результатам серологического исследования доля защищённых лиц от вируса КЭ среди вакцинированных лиц в Катон-Карагайском районе составила 88%, в Зыряновском районе - 86%, в Шемонаихинском районе - 94%, в г. Риддер - 93%, а у остальных вакцинированных лиц обнаружен низкий уровень специфических антител (иммуноглобулины G). По результатам серологических исследований вновь

проведена вакцинация лицам, не имеющим достаточный иммунный ответ к вирусу клещевого энцефалита.

Иммуноглобулины класса G появляются также у лиц, длительно живущих в природных очагах энцефалита. При исследовании крови лиц, постоянно проживающих на эндемичных территориях ВКО (по данным 2009 года) в 54% случаях обнаружены антитела к вирусу КЭ (иммуноглобулины класса G), что свидетельствует о наличии процесса естественного проэпидемичивания местных жителей.

### 6.9. Структуры клинических форм клещевого энцефалита.

Клиника КЭ в 53% случаях протекала в лихорадочной форме, что можно объяснить наличием естественного иммунитета населения, постоянно проживающего на эндемичных территориях области (рис. 53). По тяжести преобладала среднетяжёлая форма (78% - рис. 54).

За медицинской помощью в течение 3 дней от начала заболевания обращаются только 38,5% больных, остальные 61,5% - в более поздние сроки, когда эффективность специфического лечения снижается.

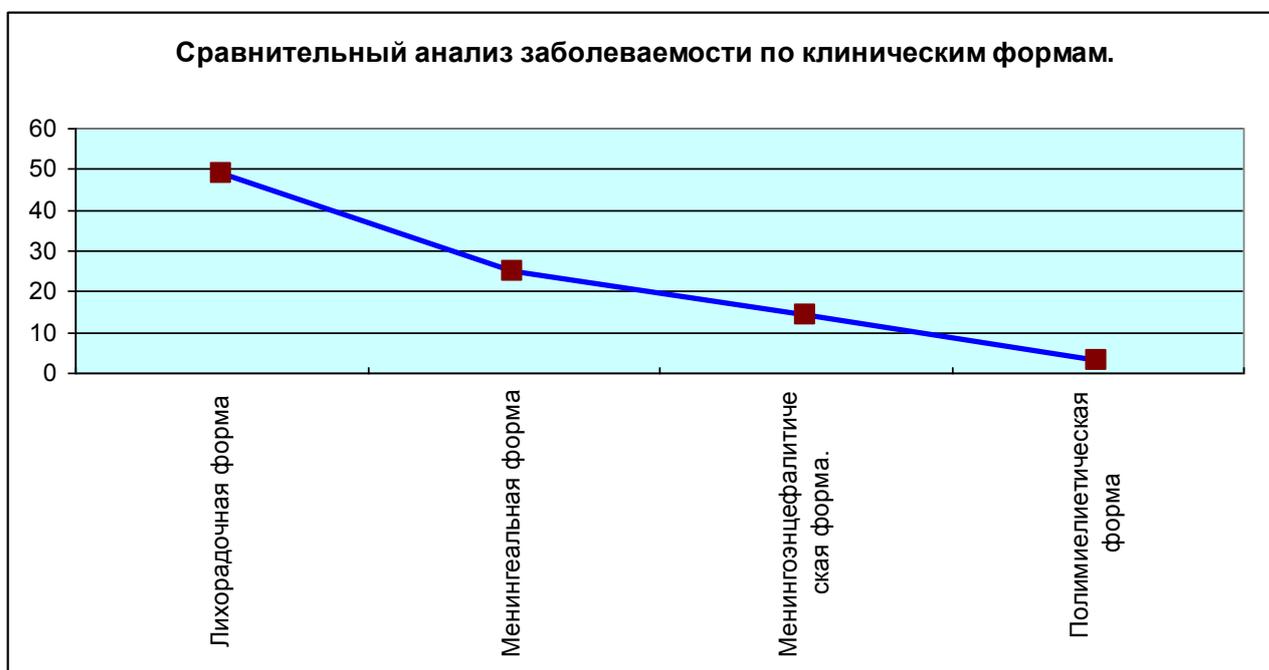


Рисунок 53 – Структура клинических форм КЭ на территории ВКО



Рисунок 54 – Распределение числа заболевших КЭ на территории ВКО по степени тяжести

В остром периоде болезни, даже при легких формах, больным следует назначать постельный режим до исчезновения симптомов интоксикации. Почти полное ограничение движения, щадящее транспортирование, сведение к минимуму болевых раздражений отчетливо улучшают прогноз заболевания.

Не менее важную роль в лечении имеет рациональное питание больных. Диета назначается с учетом функциональных нарушений желудка, кишечника, печени. Принимая во внимание наблюдаемые у ряда больных клещевым энцефалитом нарушения витаминного баланса, необходимо назначение витаминов группы В и С. Аскорбиновая кислота, стимулирующая функцию надпочечников, а также улучшающая антитоксическую и пигментную функции печени, должна вводиться в количестве от 300 до 1000 мг в сутки.

Основным средством этиотропного лечения являются иммуноглобулин против вируса клещевого энцефалита. Чем раньше вводится этот препарат, тем он эффективнее. В последнее время для лечения больных вирусными нейроинфекциями применяют препараты интерферона (реоферон, лейкинферон и др.) в средних терапевтических дозах, а также индукторы эндогенного интерферона (амиксин, ларифан и др.). Препарат оказывает выраженный терапевтический эффект, особенно при среднетяжелом и тяжелом течении болезни.

Иммуноглобулин рекомендуется вводить по 6 мл внутримышечно, ежедневно в течение 3 сут. Лечебный эффект наступает через 12-24 ч после введения иммуноглобулина: температура тела снижается до нормы, общее состояние больных улучшается, головные боли и менингеальные явления уменьшаются, а иногда и полностью исчезают. Чем раньше вводится иммуноглобулин, тем быстрее наступает лечебный эффект.

В последние годы для лечения КЭ применяются сывороточный иммуноглобулин и гомологичный полиглобулин, которые получают из плазмы крови доноров, проживающих в природных очагах клещевого энцефалита. В первые сутки лечения сывороточный иммуноглобулин рекомендуется вводить 2 раза с интервалами 10-12 ч по 3 мл при легком течении, по 6 мл - при среднетяжелом и по 12 мл - при тяжелом. В последующие 2 дня препарат назначают по 3 мл однократно внутримышечно.

Гомологичный полиглобулин вводится внутривенно по 60-100 мл. Считается, что антитела нейтрализуют вирус (1 мл сыворотки связывает от 600 до 60000 смертельных доз вируса), защищают клетку от вируса, связываясь с ее поверхностными мембранными рецепторами, обезвреживают вирус внутри клетки, проникая в нее путем связывания с цитоплазматическими рецепторами.

Для специфического противовирусного лечения клещевого энцефалита используется также рибонуклеаза (РНК-аза) - ферментный препарат, приготовляемый из тканей поджелудочной железы крупного рогатого скота. РНК-аза задерживает размножение вируса в клетках нервной системы, проникая через гематоэнцефалический барьер. Рибонуклеазу рекомендуется вводить внутримышечно в физиологическом растворе (препарат разводится непосредственно перед выполнением инъекции) в разовой дозе 30 мг через 4 ч. Первая инъекция выполняется после десенсибилизации по Безредко. Суточная доза вводимого в организм фермента составляет 180 мг. Лечение продолжается в течение 4-5 дней, что обычно соответствует моменту нормализации температуры тела.

Считают, что рибонуклеаза задерживает размножение вируса в клетках нервной системы, проникая через гематоэнцефалитический барьер. Разовая доза 30 мг (вводится внутримышечно, разводится на физиологическом растворе непосредственно перед введением), суточная доза 180 мг, курс лечения 4-5 дней. Первая инъекция проводится дробно с целью десенсибилизации организма.

По нашему мнению оправданы попытки применения ацикловира.

Современным способом лечения вирусных нейроинфекций является применение препаратов интерферона, которые можно вводить внутримышечно, внутривенно, эндолюмбально и эндолимфатически. Следует учитывать, что большие дозы интерферона 1-3-6x10 МЕ - обладают иммунодепрессивным свойством, а устойчивость клеток к проникновению вируса не прямо пропорциональна титрам ИФН. Поэтому целесообразно использовать относительно небольшие дозы препарата либо применять индукторы интерферона (двуспиральная РНК фага f2, тилорон и др.), обеспечивающие невысокие титры ИФН и обладающие иммуномодулирующим свойством. Двуспиральная РНК фага f2 (ларифан) вводится внутримышечно по 1 мл с интервалом 72 ч от 3 до 5 раз. Тилорон в дозе 0,15-0,3 г назначается перорально с интервалом 48 ч от 5 до 10 раз.

Патогенетическое лечение включает дегидратационную терапию (лазикс, маннитол и др.), дезинтоксикационные средства (гемодез, 5% раствор глюкозы. Проводят коррекцию кислотно-щелочного состояния и электролитного баланса. Симптоматическая терапия сводится к назначению анальгетиков, снотворных и седативных средств. При менингоэнцефалитической, полиомиелитической и полирадикулоневритической формах показано назначение глюкокортикоидов. При бульбарных расстройствах и появлении признаков дыхательной недостаточности больных переводят на ИВЛ. Необходимо вдыхание увлажненного кислорода. Возможно применение гипербарической оксигенации.

Патогенетическая терапия при лихорадочной и менингеальной формах клещевого энцефалита, как правило, заключается в проведении мероприятий, направленных на уменьшение интоксикации. С этой целью производится пероральное и парентеральное введение жидкости с учетом водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния. При менингоэнцефалитической, полиомиелитической и олирадикулоневритической формах болезни дополнительное назначение глюкокортикоидов является обязательным. Если у больного нет бульбарных нарушений и расстройств сознания, то преднизолон применяется в таблетках из расчета 1,5-2 мг/кг в сутки. Назначается препарат равными дозами в 4-6 приемов в течение 5-6 дней, затем дозировка постепенно снижается (общий курс лечения 10-14 дней). Одновременно больному назначают соли калия, щадящая диета с достаточным содержанием белков. При бульбарных нарушениях и расстройствах сознания преднизолон вводится парентерально при увеличении вышеуказанной дозы в 4 раза. При бульбарных нарушениях

(с расстройством глотания и дыхания) с момента появления первых признаков дыхательной недостаточности должны быть обеспечены условия для перевода больного на ИВЛ. Люмбальная пункция при этом противопоказана и может быть произведена только после устранения бульбарных устройств. Для борьбы с гипоксией целесообразно систематическое введение увлажненного кислорода через носовые катетеры (по 20-30 мин каждый час), проведение гипербарической оксигенации (10 сеансов под давлением  $pCO_2=0,25$  МПа), использование нейроплегиков и антигипоксантов: внутривенное введение оксибутирата натрия по 50 мг/кг массы тела в сутки или седуксена по 20-30 мг в сутки. Кроме того, при психомоторном возбуждении можно использовать литические смеси.

В более поздних стадиях проводят физиотерапевтическое лечение, реабилитацию больных и определяют степень их трудоспособности.

В Восточно-Казахстанской области лечение больных клещевым энцефалитом осуществляется в стационарных условиях. Госпитализация обязательна при первом подозрении о наличии клещевого энцефалита вне зависимости от тяжести заболевания, т.е. при постановке предварительного диагноза «Вероятный случай клещевого энцефалита».

Начало лечения должно осуществляться как можно раньше. Это обусловлено тем, что последствия заболевания без оказания специфического лечения могут быть неблагоприятными для больного. Ухудшение состояния больного может происходить практически на всех стадиях заболевания. В некоторых случаях требуется проведение мероприятий неотложной помощи, без которого может наступить смерть больного. Больной нуждается в обеспечении строгого постельного режима с максимальным исключением всех раздражителей (звуковых, зрительных, двигательных). Это важно потому, что все эти факторы из-за частого наличия у больных менингита ухудшают общее состояние и усиливают менингеальные проявления.

Специфическое лечение больных проводится иммуноглобулином против клещевого энцефалита, который получают из крови специально иммунизированных доноров. Наибольший эффект от специфического лечения достигается, если оно начинается в первые 3 дня от начала заболевания, но на эндемичных территориях области до 61% больных за медицинской помощью обращаются в более поздние сроки, т.е. на 4-10 день после появления первых признаков болезни, а своевременно - через 3 дня от начала заболевания обращаются только 38,5% больных.

## **6.9. Профилактика КЭ.**

### **Экстренная профилактика клещевого энцефалита.**

Для экстренной профилактики клещевого энцефалита используют следующие препараты:

- Противоклещевой иммуноглобулин
- Йодантипирин
- Ремантадин

Важно, что ни одно средство экстренной профилактики клещевого энцефалита не может по эффективности сравниться с вакцинацией. Экстренная профилактика клещевого энцефалита ограничена по времени, и не дает 100% гарантии.

Ни один из этих препаратов не защищает от других болезней переносимых клещами.

**Имуноглобулин против вируса клещевого энцефалита.** Об иммуноглобулине чаще всего вспоминают после укуса клеща. Распространено мнение, что, иммуноглобулин является хоть и дорогим, но на 100% эффективным препаратом. Иммуноглобулин – это концентрированные антитела к вирусу клещевого энцефалита. Получают его из крови, предварительно вакцинированных от клещевого энцефалита доноров. То есть иммуноглобулин является препаратом крови. С этим связана его цена. И высокий риск побочных эффектов. Вплоть до тяжелого анафилактического шока. Самостоятельно вводить себе иммуноглобулин не стоит, риск намного больше, чем возможная польза.

Главная характеристика иммуноглобулина – это его титр, то есть концентрация антител. Чем выше титр, тем лучше. Сейчас в России есть только отечественные препараты. Обычно с титром не выше 1/160, что не является высоким титром. FSME-BULIN (титр не менее 1/640) снят фирмой Бакстер с производства еще в 2003 году. Официальная причина – высокая эффективность вакцинации, и дороговизна крови гипериммунных доноров. Сейчас, в странах Европы противоклещевой иммуноглобулин не используют ни для профилактики, ни для лечения клещевого энцефалита.

Данные об эффективности противоклещевого иммуноглобулина противоречивы. Введение иммуноглобулина способно предотвратить не более 60% случаев клещевого энцефалита. Есть данные, что у людей, заболевших клещевым энцефалитом, несмотря на введение иммуноглобулина, чаще развиваются тяжелые формы болезни. В Европе иммуноглобулин не применяют. FSME-BULIN не производят. Основную роль в профилактике

клещевого энцефалита должны играть вакцинация и профилактика укусов клещей.

**Йодантипирин.** К числу его достоинств можно отнести невысокую стоимость и практически полное отсутствие противопоказаний и побочных эффектов. Считается, что он обладает иммуностимулирующим и противовирусным эффектом. Эффективность йодантипирина для профилактики клещевого энцефалита не является 100%. Были случаи клещевого энцефалита, в том числе и тяжелые у людей получавших своевременную профилактику йодантипирином. Йодантипирин не может служить заменой вакцинации и не исключает необходимость других мер защиты от укусов клещей.

**Ремантадин.** Препарат, используемый для профилактики гриппа. Описывается наличие небольшой противовирусной активности в отношении вируса клещевого энцефалита. Для профилактики клещевого энцефалита ремантадин назначают (не позднее 2 суток с момента укуса) по 100 мг 2 раза/сут с 12 - часовым интервалом в течение 3 дней.

**Эпидемиологический надзор за клещевым энцефалитом** включает:

- выявление природных и антропоургических очагов КЭ и прогнозирование их активности;
- ретроспективный и оперативный анализ динамики заболеваемости;
- контроль за своевременным выявлением больных КЭ, полнотой их серологического обследования на присутствие специфических антител к возбудителю КЭ;
- наблюдение, оценку и прогнозирование заболеваемости населения;
- контроль за обеспечением профессиональных групп риска заражения КЭ средствами индивидуальной защиты;
- надзор за активной иммунизацией профессионально угрожаемого контингента и за деятельностью ЛПО по своевременному оказанию медицинской помощи населению пострадавшего от укусов клещей;
- энтомологический надзор за численностью переносчика клещевого энцефалита и контроль за качеством проводимых акарицидных обработок.

Принадлежность КЭ к природно-очаговым инфекциям определяет специфику надзора, который следует рассматривать как эпизоотолого-эпидемиологический (ЭЭН). В связи с этим ЭЭН должен осуществляться комплексно, совместными усилиями учреждений госсанэпиднадзора,

лечебно-профилактической и ветеринарной служб при содействии администрации территорий.

В соответствии с моделью ЭН, разработанной кафедрой эпидемиологии Пермской медицинской академии (Н.М.Коза, И.В.Фельдблюм, В.И.Сергевнин и др., 1994), эпизоотолого-эпидемиологический надзор за КЭ и ИКБ включает 3 подсистемы: информационную, диагностическую и управленческую. Информационная подсистема обеспечивает сбор данных о состоянии и тенденциях развития эпидемического процесса (ЭП), причинах и условиях, его поддерживающих (социальный, природный факторы). Она реализуется через эпидемиологический, микробиологический, иммунологический и социально-экологический мониторинги.

Эпидемиологический мониторинг предусматривает слежение за интенсивностью ЭП, динамикой (многолетней и внутригодовой), территориальным распределением и структурой заболеваемости. Распределение заболеваемости по территории традиционно группируют по административному принципу (города и районы области, районы города). Однако с учетом эпидемиологии КЭ и ИКБ, как природно-очаговых инфекций, следует также регистрировать территории, на которых произошло нападение клеща, с нанесением их на карты-схемы с учетом ландшафтно-географических подзон. Оценка структуры заболеваемости включает распределение заболевших по полу, возрасту, социальному и профессиональному составу с выделением групп риска, клиническим формам и тяжести течения. Кроме того, при КЭ целесообразно отдельно анализировать указанные показатели среди привитых и не привитых против КЭ.

В рамках иммунологического мониторинга осуществляют слежение за состоянием специфического иммунитета в различных группах населения. Информацию о состоянии специфического иммунитета получают с помощью различных серологических реакций, поэтому целесообразно в этом случае говорить о серологическом мониторинге.

Зооэнтомологический мониторинг включает сбор данных о численности клещей в сезон их максимальной активности в стационарных точках, а также при рекогносцировочных учетах на территориях, наиболее часто посещаемых населением. По данным пятилетних плановых обследований составляются карты численности клещей. Кроме определения численности клещей, необходимо проводить исследование их вирусофорности методом ИФА и зараженности боррелиями методом темнопольной микроскопии

витальных препаратов из кишечника клещей. Сбор информации об интенсивности нападения клещей в эпидсезон на домашних животных обеспечивала ветеринарная служба.

Социально-экологический мониторинг заключается в слежении за социальными и природными факторами, способными непосредственно или опосредованно влиять на эпидемический или эпизоотический процессы. К специфическим для трансмиссивных инфекций факторам относят: природно-преобразовательную деятельность, наличие на территории природного очага детских оздоровительных учреждений, туристических баз, зон отдыха, развитие садово-огороднической деятельности, организацию и проведение вакцинации и экстренной профилактики КЭ и ИКБ, диспансеризацию и т.д. К данному мониторингу относят и сбор информации об основных природных факторах, влияющих на эпидемический и эпизоотический процессы при трансмиссивных инфекциях - метеорологических (температура воздуха, влажность) и ландшафтно-географических, определяющих приуроченность природных очагов КЭ и ИКБ к лесным массивам.

Диагностическая подсистема включает в себя предэпидемическую диагностику, т.е. своевременное обнаружение предпосылок и предвестников осложнения эпидемиологической ситуации; постановку эпидемиологического диагноза; прогнозирование эпидемиологической ситуации. Сравнительная эпидемиологическая диагностика эпидемического и эпизоотического процессов в сочетанных очагах КЭ и ИКБ должна выявлять сходство и различия в характеристике паразитарных систем, условий заражения, уровне заболеваемости и смертности, а также времени, территориях и группах риска. В ходе оперативного и ретроспективного эпидемиологического анализа дается обоснованное определение типа ЭП по условиям заражения и путям передачи.

#### **Анализ проведённых мероприятий по специфической профилактике клещевого энцефалита.**

В результате повышения активности контактов населения области с природными очагами клещевого энцефалита вследствие индивидуального жилищного и дачного строительства, роста посещаемости населением эндемичных территорий с целью отдыха или работы ежегодно растёт количество обратившихся лиц с укусами клещей за медицинской помощью. В период с 2005 по 2009 годы обращаемость населения по поводу укусов клещей возросла в 1,8 раз. В целях предупреждения клещевого энцефалита на эндемичных территориях ВКО проводится серопрофилактика лицам,

Клещевой энцефалит

пострадавшим от укусов клещей. Удельный вес лиц, получивших иммуноглобулин против клещевого энцефалита с профилактической целью, по области колеблется от 61% до 87%. Причины недоохвата – поздняя обращаемость за медицинской помощью. Охват серопротифилактикой лиц, пострадавших от укусов клещей показан в таблице 14.

Таблица 14. Охват серопротифилактикой лиц, пострадавших от укусов клещей

Годы	Количество лиц, обратившихся в ЛПУ с укусами клещей	Количество лиц, получивших иммуноглобулин против клещевого энцефалита	Охват серопротифилактикой %
2005	2232	1778	79%
2006	2621	2286	87%
2007	2565	1623	63%
2008	2915	1764	61%
2009	4094	2680	65%

В период активности переносчиков заболевания (с апреля по июнь) за медицинской помощью в ЛПО области обратились 76,7% лиц, пострадавших от укусов клещей. Среднестатистическое количество лиц, обратившихся с укусами клещей в период их активности, с 2005 по 2009 г.г. приведено в таблице 15.

Таблица 15. Годовое распределение числа лиц, пострадавших от укусов клещей

Месяцы	Апрель	Май	Июнь	Июль	Август	Сент.	Окт.	Итого
Количество лиц, с укусами клещей	568	1043	600	340	163	124	47	2885
Количество больных	1	7	30	37	16	0	0	91

Для проведения эффективной серопротифилактики нами разработан временный стандарт по оказанию медицинской помощи лицам, пострадавшим от укусов клещей, для медицинских работников ЛПО.

Лица, пострадавшие от укусов клещей, первичную медицинскую помощь получают в рабочие дни в СВА, а в выходные и праздничные дни – в травматологических пунктах ЛПО, которые работают круглосуточно.

Терапевт (педиатр) или травматолог во время приёма проводит сбор эпидемиологического анамнеза с обязательным уточнением следующих данных:

- дата укуса клеща;
- территория укуса ( район, населенный пункт);
- место локализации укуса (область шеи и головы, верхняя конечность и т.д.);
- сведения о получении законченного курса вакцинации против клещевого энцефалита.

Затем врач проводит сбор жалоб, анамнеза заболевания, обращая особое внимание на наличие аллергических заболеваний, осмотр места укуса (при наличии клеща – удаление) и, наконец, назначение иммуноглобулина против вируса клещевого энцефалита с учётом срока обращения после укуса клеща (препарат вводится при обращении **в течение 4-х суток**, а в случаях более позднего обращения ограничиваются только медицинским наблюдением).

В процедурном кабинете вводят данный препарат, соблюдая все требования, указанные в инструкции по применению. Проводится медицинское наблюдение в течение 30 мин в целях предупреждения аллергических реакций.

Заполняется учётный журнал с обязательным занесением паспортных данных, даты укуса клеща, даты обращения, даты введения препарата и количества препарата в мл, серии, срока годности, локализации укуса на теле, а также территории укуса (район, село или название окрестности города).

Проводится беседа по соблюдению индивидуальных мер защиты от нападения клещей. Лиц, обратившихся в травматологические пункты, после оказания медицинской помощи направляют в территориальные ЛПО для дальнейшего учёта и медицинского наблюдения.

Медицинское наблюдение лиц, пострадавших от укусов клещей, проводится терапевтом (педиатром) СВА по месту жительства в течение 21 дня (однако в настоящее время в связи с последними данными о длительности инкубационного периода мы рассматриваем возможность увеличения срока наблюдения до 30 дней) с обязательным проведением

разъяснительной беседы о недопущении следующих провоцирующих факторов: переохлаждение, приём алкоголя, стресс и необходимости своевременного обращения за медицинской помощью при появлении первых признаков заболевания.

Еженедельно в территориальное управление госсанэпиднадзора ЛПО представляют информацию по количеству зарегистрированных случаев с укусами клеща с указанием: даты, территории укуса, количество введённого иммуноглобулина против клещевого энцефалита. По представленным отчётам ЛПО еженедельно проводится контроль за рациональным использованием иммуноглобулина против клещевого энцефалита в разрезе районов и городов области. Среднестатистическое количество лиц, получивших иммуноглобулин против клещевого энцефалита, и расход препарата в период с 2005 по 2009 годы показано в таблице 16.

За 2005-2009 годы с апреля по июнь месяцы серопрфилактикой охвачено 58% пострадавших лиц от укусов клещей, израсходовано 90% иммуноглобулина, полученного из Республиканского бюджета.

Таблица 16. Среднестатистическое количество лиц, получивших иммуноглобулин против клещевого энцефалита, и расход препарата в период с 2005 по 2009 годы

Эндемичные территории области	Кол-во зарегистрированных больных	Кол-во лиц с укусами клещей в период активности клещей (апрель-июнь)	Кол-во лиц получивших иммуноглобулин против КЭ	Расход иммуноглобулина в мл
1.Глубоковский	1	152	95	468
2.Зыряновский	6	231	154	794
3.Катон-Карагайский	32	308	243	1322
4. Риддер	31	393	294	1667
5. Уланский	1	69	55	171
6. Усть-Каменогорск	17	832	667	3789
7. Щемонаихинский	1	226	157	807
Итого:	91	2211	1665	9018

### **Иммунизация профессионально угрожаемого контингента против клещевого энцефалита.**

Эпидемиологические исследования показали, что эффективным способом ограничения распространения КЭ на территории области является проведение профилактических прививок, так как заболеваемость среди привитых лиц не регистрируется. Проведение своевременного и полного курса вакцинации угрожаемому контингенту, массовая вакцинация населения, проживающего на высокоэндемичных территориях, остаётся приоритетом в профилактике клещевого энцефалита.

На эндемичных территориях области специфическая профилактика осуществлялась среди профессионально угрожаемых контингентов (табл. 17). В последние годы для иммунизации против клещевого энцефалита в ВКО применяется концентрированная вакцина ЭнцеВир.

Таблица 17. Иммунизация против КЭ угрожаемого контингента на территории ВКО

Годы	Количество подлежащих иммунизации	Количество вакцинированных	% охвата иммунизацией
2005	5298	5298	100
2006	8315	8120	98
2007	18277(профессионально-угрожаемый контингент, население)	18243	99
2008	8114	7985	98
2009	10338 (профессионально-угрожаемый контингент, население)	10004	97

При проведении прививок в период активности клещей (в весенне-летние месяцы) следует исключать контакт прививаемого с очагом инфекции в течение всего срока вакцинации и двух недель после него.

Прививки против клещевого энцефалита допускается проводить одновременно с другими инактивированными вакцинами или с интервалом 1 месяц.

При применении вакцины ЭнцеВир интервал между введением противоклещевого **иммуноглобулина** и последующим введением **вакцины против клещевого энцефалита** должен быть не менее 4-х недель.

Учитывая активность природных очагов (высокие показатели численности иксодовых клещей) и высокий уровень заболеваемости в Катон-Карагайском районе в сравнении с остальными эндемичными территориями в 2006 году принято решение по проведению массовой вакцинации населения против клещевого энцефалита.

Перед проведением массовой иммунизации был организован подготовительный этап работы:

- подготовлены медицинские работники лечебно-профилактических учреждений района, определён контингент и возраст прививаемых лиц;
- определено количество лиц, подлежащих вакцинации, против КЭ с учётом медицинских противопоказаний;
- проведена широкая санитарно-разъяснительная работа среди населения о роли вакцинации в предупреждении заболевания.

На основании данных ретроспективного анализа на иммунизацию против клещевого энцефалита было запланировано взрослое население и школьники.

Массовая вакцинация населения Катон-Карагайского района ВКО проведена в 2 этапа: первая и вторая вакцинация проведена осенью 2006года с интервалом 1 месяц и третья - через 12 месяцев - осенью 2007года.

Массовой вакцинацией охвачено 90,6 % население от подлежащих, 10945 человек из 42 населенных пунктов, из них привито 9915 человек.

В результате проведённой иммунизации населения против КЭ в Катон-Карагайском районе было достигнуто резкое снижения уровня заболеваемости: если до проведения массовой иммунизации регистрировалось от 11 до 14 случаев клещевого энцефалита в год, то после массовой вакцинации население зарегистрированы только единичные случаи (2007 год – 3 случая, 2008 год - 2случая, 2009 год - 2 случая).

По последним данным специалистов Российской Федерации для снижения уровня заболеваемости клещевым энцефалитом необходим высокий уровень иммунизации всего населения, проживающего на высокоэндемичных территориях.

Вакцинация населения является наиболее эффективным профилактическим мероприятием против клещевого энцефалита.

## **Анализ проведенных мероприятий по неспецифической профилактике клещевого энцефалита.**

Одним из основных мероприятий по неспецифической профилактике клещевого энцефалита является борьба с иксодидовыми клещами путём обработки акарицидами природных станций (биотопов). Уничтожение их на ограниченных территориях ведёт к устранению условий, необходимых для циркуляции возбудителей и прекращению заболеваний среди людей на длительное время.

Мероприятия по борьбе с иксодовыми клещей можно подразделить на профилактические по защите людей от нападения клещей и истребительные.

Профилактические мероприятия заключаются в предотвращении пребывания людей в местах обитания клещей, или в мероприятиях, ведущих к гибели клещей. Проводится предварительная разведка районов проживания (временного или постоянного) людей для выявления мест и характера распространения клещей, с последующим принятием мер по защите людей от их нападения.

Уничтожение клещей в природных биотопах во многом определяло успехи в снижении заболеваемости КЭ в 60-70 годах. Широкомасштабные (часто с применением авиации) обработки лесных массивов хлорорганическим соединением ДДТ позволили резко снизить численность переносчиков в зонах высокого риска заражения населения. Однако необходимость снижения пестицидной нагрузки на природные биотопы привела к запрещению ДДТ и соответственно к пересмотру уже разработанных подходов к неспецифической профилактике клещевых инфекций.

Анализ циклов развития клещей в природных биотопах и данных о чувствительности разных фаз к акарицидам показал, что, применяя акарицид с коротким остаточным действием, мы можем уничтожить только активных особей, нападающих на человека и животных. Усли учесть, что у иксодовых клещей цикл развития завершается за 3-7 лет, значительная часть популяции при этом не погибнет и станет основой для восстановления прежней численности клещей на следующий год. Возможно, что в этой ситуации применение стойких пестицидов ДДТ для борьбы с клещами было бы оправдано эпидемиологически и экономически, но современный приоритет экологических задач не позволяет нам выбрать этот путь решения проблемы.

Но вместе с тем отказаться от борьбы с клещами невозможно, поскольку всегда есть зоны высокого риска заражения людей. Это, прежде всего,

лечебно-оздоровительные учреждения, базы и зоны отдыха, парковые зоны городов, санатории, места пребывания профессионально уязвимых контингентов, садово-огороднических кооперативов и др.

В такой ситуации в последние годы приходится ориентироваться на экологически более безопасные акарициды с коротким остаточным действием, которые не могут уничтожить всю популяцию переносчика, но могут резко сократить численность активных фаз на эпидемический сезон.

За 2007-2009 годы в связи с проведением плановых клещеистребительных мероприятий удалось подобрать акарициды, безопасные для теплокровных, поскольку они относительно быстро разлагаются в лесной подстилке на безопасные метаболиты (инсектоакарицидные порошки Дельтометрина, Фипронила, смачивающийся порошок «Байтекс 40%» и др.).

В связи с увеличением объёмов противоклещевых обработок по госпрограмме «Борьба с эпидемиями» на средства, выделенные из областного бюджета с 2005 года, и началом проведения профилактической вакцинации населения высокоэндемичных районов отмечено снижение уровня заболеваемости в 2,6 раз.

Вместе с тем, оценивая потенциальную эффективность мероприятий по борьбе с клещами – переносчиками клещевой инфекции в целом и их роль в снижении заболеваемости, надо признать, что они не могут быть решающими. Слишком велики площади неблагополучных территории, заражение населения происходит практически на всей заселённой клещами эндемичной территории.

В современной ситуации лидирующее положение среди мер неспецифической профилактики занимает индивидуальная защита людей от нападения клещей. Это включает:

- Активную санитарно-просветительную работу с целью научить людей правилам поведения на территории клещевых природно-очаговых заболеваний;
- Применение населением специальных химических средств для индивидуальной защиты от переносчиков.

На протяжении полувека для защиты от клещей широко использовали репелленты, которые рекомендовали наносить на кожу и одежду. Однако проведённые исследования показывают, что средства, предназначенные для нанесения на кожу отпугивают только 10-30% имаго клещей, а предназначенные для применения на одежду обеспечивают в зависимости от содержания действующих веществ 50-95% защиту.

В последние годы произошёл коренной переворот в эффективности средств защиты людей: на смену репеллентам пришли акарицидные средства на основе современных пиретроидных соединений. Все акарицидные средства наносятся только на одежду. Клещей они не отпугивают, но после соприкосновения с ней у них очень быстро возникают нарушения в прохождении нервных импульсов и, как следствие этого, наступает паралич конечностей и они сами отпадают с одежды. Среднее время нахождения таёжных клещей на одежде составляет менее 4 минут, и за это время клещи проползают менее 50 см. Еще до того, как клещи отпадут с одежды, они становятся неспособными к присасыванию. Это обеспечит практически полную защиту человека, выходящего на опасную в отношении клещей территорию, в одежде, обработанной этим средством.

Важным неспецифическим мероприятием в отношении клещевого энцефалита является защита людей от нападения клещей, которая включает взаимоосмотры с целью обнаружения присосавшихся клещей, применение репеллентов.

Само- и взаимоосмотры проводят без снятия одежды примерно через каждые 2 часа работы или нахождения в очагах массового распространения клещей (на пастбищах, тропах диких животных и т.п.). Во время этих осмотров удаляют клещей, замеченных на верхней одежде и на открытых частях тела. Это одно из главных весьма эффективных мероприятий по профилактике инфекционных заболеваний, передаваемых иксодовыми клещами.

В очагах распространения клещей применяются специальные противоклещевые комбинезоны с манжетами, плотно затянутыми на рукавах и внизу брюк (в края манжет вшивают резиновые тесемки), застёжками типа «молния», с капюшоном, пришитым к воротнику, оставляющим открытым только лицо. Для уменьшения вероятности заползания некоторых видов клещей под одежду рубашка заправляется в брюки, брюки в сапоги или низ брюк, как и манжеты рукавов, плотно застёгивают (прижимают резиновыми тесёмками) или завязывают тесьмой, воротник плотно застёгивают. Большинство видов иксодовых клещей стремятся ползти вверх, и при таком способе подгонки одежды реже заползают на неё, а поэтому могут быть обнаружены при само- и взаимоосмотрах на поверхности одежды.

Хорошим профилактическим средством является импрегнация одежды отпугивающими средствами. Лучшими репеллентами против иксодовых клещей считаются диэтилтолуамид, кюзол-А (ацил-тетрагидрохинолин), гексамид (N-бензол гексаметиленамин). Их применяют для пропитывания

### Клещевой энцефалит

верхней одежды (комбинезоны, рубашки, брюки), сеток Павловского, или наносят на кожу открытых частей тела (руки, шея).

Комбинезоны, обработанные кюзолом-А, надежно защищают от клещей *Ix. persulcatus* в тайге в течение 45 дней. Если за 1 час пребывания в тайге на необработанный комбинезон прицепляются до 20-25 клещей, то на комбинезоне, пропитанном кюзолом-А, обнаруживаются единичные клещи, которые через 1-2 минуты отваливаются

Диэтилтолаамид, нанесенный на комбинезон, отпугивают клещей *Ix. persulcatus* в течение одного месяца. Препараты наносятся на одежду из расчёта около 25 мл на один комплект (рубашка, брюки).

Для профилактики клещевого энцефалита и некоторых других заболеваний, передаваемых иксодовыми клещами, в широких масштабах ведется обработка больших территории (массивы леса) в местах распространения очагов клещевого энцефалита (чаще это антропургические очаги - лесные пастбища домашних животных) путём распыления различных инсектицидов с самолетов или вертолетов, из расчета 0,3 – 0,5 г технического вещества на 1 м<sup>2</sup>, или до 50 кг на 1 га. Применение вертолётов предпочтительно, так как благодаря нисходящим потокам воздуха, возникающим при вращении несущего винта, dust (или гранулированные препараты) в массе проникает до поверхностей лесной подстилки, в гораздо меньшей степени оседает на листве и хвое и меньше относятся ветром. Вертолёты могут проводить опыление леса при силе ветра до 5 м/с, а самолёты лишь при ветра менее 2 м/с. Вертолёты удобнее из-за большей манёвренности, большого диапазона скорости, малой требовательности к взлётной площадке.

В степной местности, на лесных полянах хорошие результаты дают ранне-весенние палы, когда сжигается сухостой трав до начала вегетационного периода (особенно на пастбищах), что ведёт к гибели клещей вместе с сухостоем.

Весной, в период активности имаго, возможно применение аэрозолей для одномоментного и быстрого уничтожения клещей на местности. В это время клещи активны, находятся в верхнем слое подстилки или на растительности, и если применять инсектицидный аэрозоль при благоприятных метеорологических условиях (например, рано утром), когда он будет стлаться по земле, можно получить хороший результат, хотя и временный.

При обнаружении присосавшегося клеща, если поблизости нет медучреждения, необходимо самим его удалить. Основной принцип

удаления клеща, заключается в том, что его надо повернуть вокруг своей оси 2-3 раза, после чего он легко выходит из кожи. Это можно сделать пинцетом или специальным приспособлением (рис. 55,56). Затем надо обратиться в ЛПО для дальнейшего медицинского наблюдения.



Рисунки 55, 56 - Удаление присосавшихся клещей

### **Санитарно-просветительная работа.**

При проведении санитарно-просветительной работы по клещевому энцефалиту среди населения в первую очередь необходимо рассказывать про биологическую особенность клещей-переносчиков заболевания.

Клещи обитает в траве, мелком кустарнике и не поднимается выше 150 сантиметров над землёй, поэтому обычно все случаи напозания клеща связаны с касанием травы, мелкого кустарника.

Глаз у клещей нет, а в окружающем мире они ориентируются с помощью осязания и обоняния, которое развито превосходно – клещи способны чувствовать запах на расстоянии 10 метров.

Клещи способны только ползти, причём исключительно вверх. При приближении жертвы они вытягивают передние лапки и поводят ими из стороны в сторону. На них располагаются органы, воспринимающие запахи.

Клещ взбирается на высокую траву или ветки кустарника на высоту не более полутора метров и ждёт, когда мимо кто-нибудь пройдёт (рис. 57). Тогда его реакция мгновенна: он ухватывается за будущего «хозяина». Лапки кровососа снабжены коготками и присосками, что позволяет ему надежно зацепиться.



Рисунок 57 - Клещи ожидающие свою жертву

Летом во время жаркого и сухого периода (в июле-августе) клещи становятся неактивными (впадают в диапаузу). Осенью клещи из рода *D. marginatus* нового поколения, появившиеся из нимф, питаются, поэтому отмечается и осенний подъём активности. Клещи в период диапаузы находятся в подстилке, под опавшими листьями, сухой травой, валежником, любят влажные места.

Активны клещи в жаркий день утром и вечером, в пасмурные нежаркие дни пик к 11-12 часам.

Знание путей заражения клещевым энцефалитом и мер его предупреждения позволяет не только правильно построить своё поведение в природном очаге, но и активно использовать те средства и методы, которые смогут обезопасить человека от заражения

Для проведения эффективной санитарно-разъяснительной работы по клещевому энцефалиту необходимо распространения памяток в общественных местах, на общественном транспорте, использование СМИ (телерадиобеседы, статьи).

## **7. Прогнозирование динамики заболеваемости.**

Известно, что эконометрика — это наука, изучающая количественные и качественные экономические взаимосвязи с помощью статистических методов и моделей, прежде всего, с целью формирования прогнозов. Эконометрические модели, построенные на основе общих статистических закономерностей, легко адаптируются и к другим областям человеческой деятельности. Давно и успешно эконометрические методы используются и в медицине, в частности, в эпидемиологии и организации здравоохранения

[33,151,217,218]. Так, для расчёта многолетней тенденции заболеваемости используется метод скользящей средней, в котором при анализе временных рядов все данные, независимо от периода их возникновения, признаются равноправными. Для информационного мониторинга эпидемической ситуации по той или иной патологии, основанного на анализе и прогнозировании заболеваемости используется метод экспоненциального сглаживания [146]. Метод экспоненциального сглаживания, в отличие от метода скользящих средних, может быть использован для краткосрочных прогнозов будущей тенденции на один период вперёд и автоматически корректирует любой прогноз в свете различий между фактическим и спрогнозированным результатом. Название метода происходит из того факта, что при его применении получаются экспоненциально взвешенные скользящие средние по всему временному ряду. При экспоненциальном сглаживании учитываются все предшествующие наблюдения: предыдущее учитывается с максимальным весом, предшествующее ему - с несколько меньшим, самое раннее наблюдение влияет на результат с минимальным статистическим весом. Для временных рядов с наличием сезонности существует модификация метода, процедура Холта-Винтерса (The Holt-Winters Exponential Smoothing Procedure).

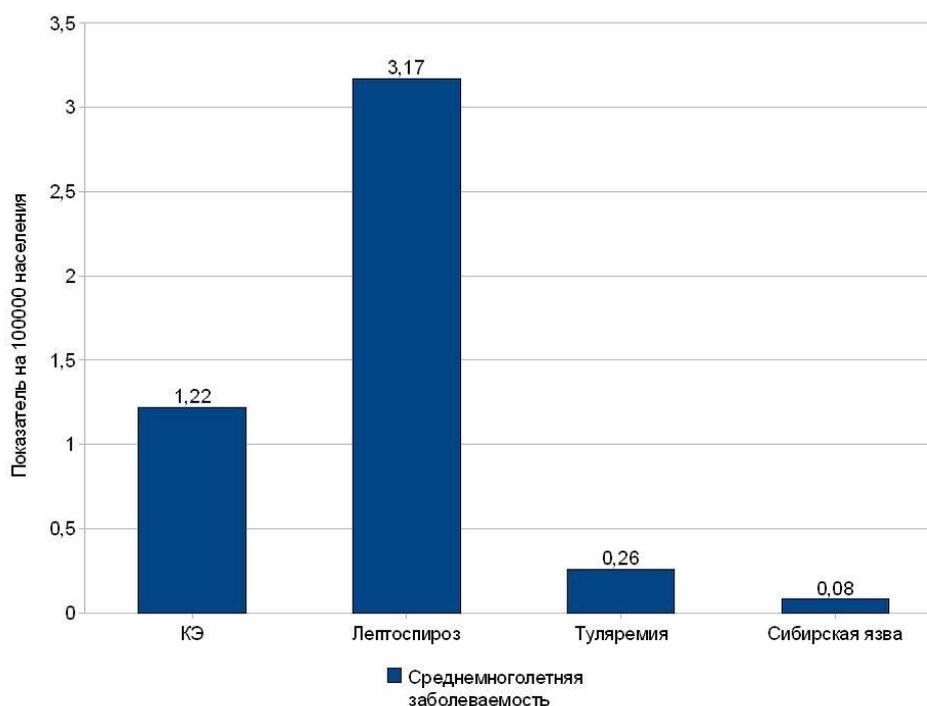


Рисунок 58 — Соотношение уровней инцидентной заболеваемости зоонозных инфекций в ВКО по среднегодовым показателям (2001-2010 гг.)

В этой связи целью настоящего фрагмента исследования явилась адаптация и апробация экспоненциального сглаживания к изучению динамики заболеваемости природно-очаговыми зоонозными инфекциями (на примере Восточно-Казахстанской области) с формированием краткосрочных прогнозов.

Как видно из гистограммы (рис. 58) высокий уровень инцидентной заболеваемости по среднемуголетним показателям 2001-2010 гг. в ВКО наблюдается по лептоспирозу и клещевому энцефалиту, а наименьший — по сибирской язве.

Динамика общей заболеваемости природно-очаговыми зоонозами в ВКО представлена на рисунке 59, из которого следует, что уровень общей заболеваемости в последние 5 лет находится в стадии плато.

Цепные темпы прироста общей заболеваемости зоонозными инфекциями населения ВКО  $T_{цт} = (Y_t - Y_{t-1}) / Y_{t-1} * 100$  в целом носят отрицательный характер. Базисный прирост  $T_{б} = (Y_t - Y_0) / Y_0 * 100$  общей заболеваемости за последние десять лет составляет  $T_{б} = -74,73\%$ , что указывает на снижение общей заболеваемости зоонозами в ВКО.

Базисный прирост по туляремии и сибирской язве незначителен по модулю, что свидетельствует об отсутствии значимых колебаний заболеваемости за последние 10 лет.

Высокий базисный прирост по клещевому энцефалиту (+104,29%) свидетельствует о нарастающей эпидемиологической значимости данной инфекции для населения ВКО, что подтверждается данными об изменении ареала инфицированных ВКЭ клещей и регистрации случаев заболеваний клещевым энцефалитом на ранее неэндемичных территориях.

Рисунок 59 - Динамика общей заболеваемости природно-очаговыми инфекциями населения ВКО

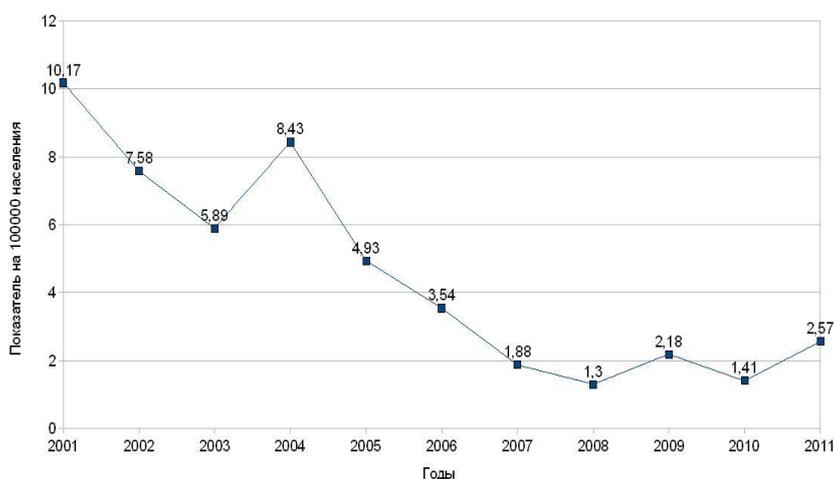


Таблица 18. Темпы снижения заболеваемости основными природно-очаговыми зоонозами в ВКО за 10 лет (2001 — 2010 гг.)

№	Инфекция	T <sub>2006</sub>	T <sub>2007</sub>	T <sub>2008</sub>	T <sub>2009</sub>	T <sub>2010</sub>	T <sub>б</sub>
1	Клещевой энцефалит	-38,89%	-50%	+64,5%	-98,82%	+40,56%	+104,29%
2	Лептоспироз	-97,96%	-75%	-14,29%	+12,5%	+44%	-89,25%
3	Туляремия	-	-	-	-	+100%	0%
4	Сибирская язва	-	+100%	-	-	+100%	-30%
5	Общая заболеваемость	-88,3%	-44,62%	+40,37%	-54,61%	+45,14%	-74,73%

Учитывая высокий уровень эпидемической опасности клещевого энцефалита мы построили и апробировали краткосрочный прогноз по этой инфекции на модели экспоненциального сглаживания.

В качестве основной модели ряда рассматривается его представление в виде полинома невысокой степени, коэффициенты которого медленно меняются со временем:

$$y(t) = \alpha x(t) + (1 - \alpha)y(t - 1), \quad (1)$$

где  $\alpha$  — параметр сглаживания.

Параметр сглаживания представляет собой некий эмпирически подобранный коэффициент, единый для всего временного ряда. Значения коэффициента находятся в интервале  $0 < \alpha < 1$ , хотя на практике ограничиваются интервалом от 0,2 до 0,5.

В настоящем исследовании мы апробировали модель экспоненциального сглаживания как прогнозной для изучения динамики заболеваемости клещевого энцефалита, как наиболее значимого природно-очагового зооноза. При этом были использованы следующие значения  $\alpha$ : 0,3; 0,5; 0,8 и 1.

Таблица 19. Расчёт прогноза уровней заболеваемости клещевым энцефалитом населения ВКО

Год	Фактическая заболеваемость X <sub>t</sub>	Прогноз для $\alpha = 0,3$	Прогноз для $\alpha = 0,5$	Прогноз для $\alpha = 0,8$	Прогноз для $\alpha = 1,0$
2001	0,7	0,98	0,98	0,98	0,98
2002	1,1	0,90	0,84	0,76	0,70
2003	0,9	0,96	0,97	1,03	1,10
2004	2,3	0,94	0,94	0,93	0,90

*Клещевой энцефалит*

2005	1,9	1,35	1,62	2,03	2,30
2006	1,25	1,51	1,76	1,93	1,90
2007	0,9	1,43	1,50	1,39	1,25
2008	0,6	1,27	1,20	1,00	0,90
2009	1,69	1,07	0,90	0,68	0,60
2010	0,85	1,26	1,30	1,49	1,69
2011	1,43	1,28	1,32	1,37	1,34

Был рассчитан прогнозный уровень заболеваемости на 2011 год, исходя из уровней заболеваемости за предшествовавшие 10 лет с использованием метода экспоненциального сглаживания.

Прогнозный уровень заболеваемости клещевым энцефалитом на 2001 год получили путём расчёта теоретических уровней заболеваемости эпидемической тенденции за 1997 — 2010 годы. Он составил 0,98 на 100000 населения. Остальные прогнозы по выбранным коэффициентам сглаживания проводили по формуле 1 (табл. 19).

Графический анализ прогнозов (рис. 60) позволяет сделать заключение, что наиболее точные прогностические значения получаются при коэффициентах сглаживания 0,5 и 0,8, которые и были отобраны для нашей модели. Исходя из них, прогнозируемый уровень заболеваемости клещевым энцефалитом населения ВКО на 2012 год будет колебаться от 1,37 до 1,42 на 100000 населения.

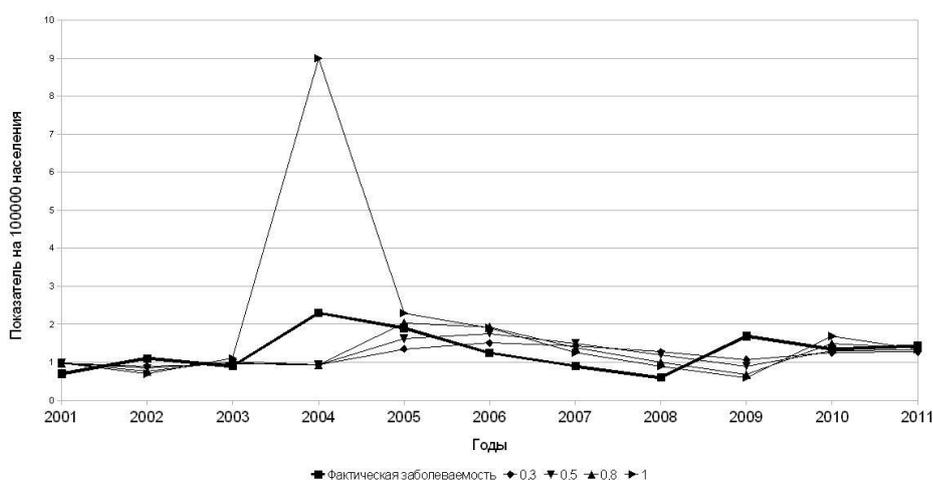


Рисунок 60 - Экспоненциальное сглаживание временного ряда заболеваемости КЭ населения ВКО

Таким образом, была апробирована методика экспоненциального сглаживания для краткосрочного прогноза заболеваемости природно-очаговыми зоонозными инфекциями. Подобраны коэффициенты сглаживания для клещевого энцефалита. Прогнозируемый уровень заболеваемости для данной инфекции на 2012 год составил 1,37-1,42 на 100000 населения, т.е. ожидается её рост, что и подтвердилось фактическими данными.

## **8. Использование информационных технологий в эпидемиологическом надзоре.**

Надзор (слежение, наблюдение) за эпидемическим процессом означает непрерывный сбор, передачу, обобщение и анализ эпидемиологически значимой информации, перманентную диагностическую оценку текущей ситуации и тенденций её развития, разработку на этой основе оптимальных управленческих решений по борьбе и профилактике инфекционных болезней.

Тремя основными признаками надзора являются:

1. непрерывный сбор и систематическое накопление данных о заболеваемости;
2. обобщение и анализ собранных данных;
3. распространение обобщённой информации.

Тем самым, основой эпидемиологического надзора является эпидемиологический анализ (оперативно-текущий и ретроспективный), главной задачей которого является постановка эпидемиологического диагноза (вскрытие причин возникновения и распространения болезни), прогнозирование динамики ситуации и на их основе – разработка конкретных мероприятий.

Многочисленность видов возбудителей зоонозных инфекций, разнообразие путей и факторов их передачи указывают на необходимость постоянного совершенствования системы эпидемиологического надзора с учётом местных природно-климатических, а также социальных условий жизни и деятельности населения.

В этой связи, на наш взгляд, оценка риска той или иной территории по урону эпидемиологической опасности заражения той или иной инфекцией должна включать следующие этапы:

Первый этап. Оценка санитарно-эпидемиологического состояния среды обитания людей и животных. На данном этапе следует оценивать

распространение инфекционных болезней среди людей и животных; обсеменённость возбудителями различных компонентов окружающей среды, продуктов питания; на каком количественном (интенсивные и экстенсивные показатели) уровне, в какое время (сезон года) и при какой продолжительности имеет место реальное и ожидаемое заражение; а также оценка численности популяции населения, которая подвергается такому воздействию и для которой риск заражения представляется вероятным. Следует проводить отдельную оценку путей и факторов передачи инфекций, воздействующих на детей и взрослых, с учетом рационов питания и высоким значением для детей дошкольного и младшего школьного возраста перорального пути заражения: через грязные руки, обсеменённую возбудителями питьевую воду, почву, овощи, столовую зелень и т.п.

Второй этап. Анализ работы различных ведомств (ветеринарная служба, коммунальная служба, водоканалы и др.), осуществляющих санитарно-эпидемиологический контроль, с главенствующей ролью региональных центров госсанэпиднадзора в решении вопросов определения приоритетных источников загрязнения возбудителями инфекционных заболеваний. Затем определить качество питьевой воды в пробах, отбираемых непосредственно в точках потребления его населением, контаминация пищевых продуктов отдельно по местам их происхождения (в том числе, огородной продукции, выращиваемой горожанами), в соответствии с рационом питания не только по видам продуктов, но и по происхождению их, как для организованных групп населения, так и для домашнего питания.

Третий этап. Характеристика риска заражения, которая должна включать оценку возможных и выявленных неблагоприятных эффектов в состоянии здоровья. При этом главным является не только констатация факта большего или меньшего содержания возбудителей, а их жизнеспособность, инвазивность и реальность попадания в пищеварительный тракт человека. Риск заражения представляется, как индивидуальный повышенный риск в течение года, как повышенный риск для данной группы населения на данный период времени. Количественное выражение его оценки должен включать относительный риск. На основании оценки риска заражения должны разрабатываться алгоритмы профилактических и противоэпидемических мероприятий.

Эпидемиологический мониторинг ситуации по зоонозным инфекциям должен быть представлен системой наблюдений, оценки и прогнозирования изменений состояния объектов окружающей среды, в том числе тех, которые

происходят в результате антропогенного воздействия на среду и системой информационного обеспечения эпидемиологического надзора за данной группой инфекций. Эпидемиологический мониторинг должен базироваться на общебиологическом мониторинге за динамикой процессов, проходящих в естественных и искусственных (антропогенных) экосистемах под влиянием факторов антропопрессии, природно-климатических и ландшафтно-географических условий, а также учитывать воздействие социально-экономических изменений и обусловленных ими демографических процессов. Важной составной частью эпидемиологического мониторинга является его информационный компонент — информационное обеспечение эпидемиологического и ветеринарно-санитарного надзора для принятия обоснованных управленческих решений.

Эпидемиологический мониторинг проводится, прежде всего, для практики и его основная задача — текущая (проспективная) оценка эпидемической ситуации по зоонозам, анализ многолетней тенденции её развития как в административных регионах, так и в зоне влияния отдельных крупных объектов и предоставление обобщённых результатов наблюдения и анализа руководителям заинтересованных служб с целью оперативного управления ситуацией. Должны оцениваться следующие факторы: ухудшение санитарных условий проживания людей и содержания животных, превращение природных очагов инфекций в антропогенные вследствие урбанизации, изменений и расбалансированности форм хозяйствования, ухудшения качества продуктов питания и питьевой воды, возрастания антропогенной нагрузки на биоценозы, ведущее к изменению численности и структуры хозяев паразита (антропогенизация очагов), усиление миграционных процессов, приводящее как к «статистическому» изменению показателей заболеваемости вследствие миграции зараженных людей из благоприятных регионов, так и реальному ухудшению эпидемиологической ситуации вследствие притока зараженных животных. Как важная составляющая часть информационного обеспечения эпидемиологического надзора эпидемиологический мониторинг должен обеспечивать доступ к единой систематизированной базе данных всех имеющих отношение к обеспечению биологической безопасности экологических, природоохранных, ветеринарных и санитарных законодательных актов.

Следует понимать, что объектами эпидемиологического мониторинга должны становиться не только официально регистрируемая заболеваемость, но и различные животные, выступающие в роли окончательных и промежуточных хозяев, ландшафтно-климатические особенности мест их обитания, объекты естественной и антропогенно изменённой окружающей среды (вода естественных водоёмов, питьевые водоисточники, почва, промышленные, бытовые и сельскохозяйственные стоки и т.д.) по степени их загрязнённости, социальные условия жизни людей, условия содержания животных, продукты питания, через которые возможна передача возбудителя человеку, а также эффективность работы по контролю эпидемической ситуации ветеринарной и санитарной служб, а также качество лабораторных служб вовлечённых ведомств.

Методами эпидемиологического мониторинга, наиболее адекватно решающими поставленные задачи, являются: создание компьютеризованных информационных банков данных об эпидемической обстановке (в разрезе областей и районов) и районирование территории по эпидемиологическим, медико-ветеринарным, экологическим (в том числе климато-географическим) и социально-демографическим критериям, т.е. создание территориально-ориентированной системы эпидемиологического надзора.

Обработка подобного массива информации вручную затруднительна. Поэтому система эпидемиологического надзора за зоонозными инфекциями должна быть представлена в виде единой, взаимосвязанной, разветвлённой цепочки программных продуктов — автоматизированной системы управления эпидемиологическим надзором (АСУ ЭН), что избавит эпидемиологов и их помощников от трудоёмкой работы по проведению расчётов вручную и создаст предпосылки для расширения оперативной работы и углубления аналитической деятельности. По аналогии с другими функционирующими в настоящее время системами АСУ ЭН она включает следующие взаимосвязанные подсистемы (блоки):

- сбора, учёта и хранения информации;
- обработки и анализа информации;
- эпидемиологического диагноза;
- эпидемиологического прогноза.
- Подсистема сбора, учёта и хранения информации

Основной целью этой подсистемы является: сбор достоверных и своевременных сведений обо всех случаях заболеваний зоонозными инфекциями на наблюдаемой территории, а также получение медико-

статистической информации, материалов клинико-диагностических исследований, данных о наиболее важных санитарно-эпидемиологических факторах, необходимых для проведения оперативного и ретроспективного эпидемиологического анализа.

В данной подсистеме должны аккумулироваться следующие данные: официальной статистики по заболеваемости людей (включая превалентную и накопленную), поражённости животных, а также данные о климато-географических (включая аэрокосмическую информацию о состоянии объектов окружающей среды), биоэкологических, социально-географических особенностях территории наблюдения, получаемые из литературных источников, специальных докладов, заключений экспертных комиссий, статистических сборников, справок экспедиционных групп и т.п., а также специальная информация, получаемая на модельных территориях при проведении оригинальных эпидемиологических исследований. Очевидно, что эти данные, невзирая на их разнородность, взаимосвязаны и должны аккумулироваться в едином источнике данных для последующего сопоставления и анализа.

В настоящее время система хранения данных, имеющих отношение к эпидемиологическому мониторингу, отличается разнородностью: бумажные версии документов, текстовые файлы и электронные таблицы, редко базы данных (чаще Access или EpiInfo), хранящиеся локально. Это затрудняет доступ к данным, поиск необходимых сведений, обмен данными и, как следствие, сопоставление взаимосвязанных материалов из различных источников для адекватного анализа и принятия управленческих решений.

Учитывая, что стратегическим направлением работы учреждений государственного санитарно-эпидемиологического надзора по профилактике зоонозных инфекций является слежение за комплексом эпидемически значимых объектов при условии взаимодействия и обмена данными медико-санитарной и ветеринарной служб при их совместном доступе к данным, необходим переход от бумажного и локального компьютерного документооборота к созданию единой сетевой системы хранения данных (СХД). СХД в состоянии обеспечить высокую готовность и высокоскоростной доступ к хранилищу данных посредством локальных сетей для любой заинтересованной службы. Создание единой точки хранения, резервирования данных и управления документооборотом предполагает унификацию СХД при сохранении возможности доступа к

сведениям из различных приложений (и даже операционных систем) при различном уровне технической подготовки пользователей.

Для апробации подобного подхода мы организовали систему взаимосвязанных информационных компьютеризованных баз данных (пока локальных, но с потенциальной возможностью подключения к локальной сети), которую использовали для проведения эпидемиологического анализа, включая территориальное районирование. В качестве основного формата хранения данных в СХД мы выбрали базы данных dBASE IV. Выбор был обусловлен тем, что, в отличие от наиболее популярных в настоящее время СУБД для хранения эпидемиологических данных Access и электронных таблиц Excel, dBASE является открытым форматом, что обеспечивает доступ к базам данных в этом формате различных приложений с различными возможностями обработки информации и формирования отчётов. Информация, хранящаяся в базах данных формата dBASE доступна для чтения, переноса и редактирования в таких популярных электронных таблицах как OpenOffice Calc и Microsoft Excel.

Более тонкий анализ созданных баз данных с возможностью слияния таблиц, формированием отчётов и выборок возможен с использованием открытой и бесплатной СУБД OpenOffice Base.

Использование баз данных позволило нам создать унифицированную систему электронного документооборота, в том числе за счёт возможностей импорта данных из электронных таблиц. На жёстком диске персонального компьютера был размещён электронный архив научной информации, в том числе мини-программы обработки данных, что существенно облегчило работу по таким рутинным операциям как расчёт среднесуточных показателей заболеваемости, показателей, характеризующих эпидемическую тенденцию, и др.

### **Подсистема обработки и анализа информации.**

Основной целью данной подсистемы является установление причинно-следственных связей между наблюдаемыми в ходе эпидемиологического мониторинга явлениями, а основным методологическим инструментом данной подсистемы является эпидемиологический анализ, подразделяющийся на оперативный (текущий) и ретроспективный, который на основании связи с базами данных подсистемы сбора, учёта и хранения информации осуществляется автоматически.

Функционирование в рамках данной подсистемы мини-программ позволяет автоматизировать проведение кластерного анализа, выравнивания эпидемиологической кривой методом наименьших квадратов, что позволяет оценить тренды заболеваемости (поражённости) анализируемых инфекций за ряд лет на территориях наблюдения.

Для первичной оценки эпидемиологической и эпизоотической ситуации могут быть применены простые методы статистического анализа (корреляционный, парных связей, методы оценки риска), в том числе за счёт встроенных в программное обеспечение статистических функций.

Из числа геоинформационных методов наиболее информативным представляется медико-экологическое районирование — выделение территорий с относительно однородными условиями формирования общественного здоровья. Он имеет большое практическое значение, т.к. позволяет ориентировать внимание региональных санитарных и ветеринарных служб на те территории, которые имеют максимальный уровень микробного загрязнения путём сопоставления слоёв графических баз данных, визуализирующих число больных людей и поражённых животных, уровень загрязнённости объектов внешней среды; регионализировать политику оздоровления населения, проведение санитарно-противоэпидемических и лечебно-профилактических мероприятий. К сожалению, медико-экологический потенциал Казахстана практически не изучен; провести его оценку очень сложно из-за отсутствия тематических карт, необходимого количества данных и их плохой систематизации. Создание нами тематических компьютерных баз данных и их графическое отображение в географических инфекционных системах позволило улучшить данную ситуацию.

Подсистемы эпидемиологического диагноза и прогноза позволят моделировать эпидемическую ситуацию по зоонозным инфекциям на данной территории. Функциональность используемых программных продуктов позволяет реализовывать различные математические модели.

Таким образом, нами разработана концептуальная модель (система) санитарно-эпидемиологического мониторинга зоонозных инфекций.

## **Заключение**

Меняющаяся эпидемиологическая ситуация в отношении клещевого энцефалита диктует необходимость новых подходов к организации системы эпидемиологического надзора и мониторинга за КЭ, а также другими клещевыми инфекциями. Необходимо принципиально изменить подход к формированию этой системы.

Эпиднадзор за клещевыми инфекциями должен быть комплексным и охватывать все инфекции передающиеся клещами. Из этого вытекает в первую очередь:

- внедрение стандартного определения случая клещевых инфекций в клиническую и эпидемиологическую практику;
- внедрение описанного выше алгоритма обследования и наблюдения за лицами укушенными клещами;
- внедрение комплексного лабораторно-этиологического обследования лихорадящих больных на всю группу клещевых ифекций;
- внедрение комплексного исследования клещей в природных станциях;
- внедрение комплексного лабораторно-этиологического обследования животных, которые могут быть индикатором наличия природного очага;
- внедрение комплексного лабораторно-этиологического обследования сельскохозяйственных животных, прежде всего молочных, на КЭ и другие клещевые инфекции.

При сохранении комплексного подхода, подразумевающего применение различных методов специфической и неспецифической профилактики, необходимо значительно увеличить охват вакцинацией населения высокоэндемичных районов, прежде всего городского.

Комплексность профилактики следует также понимать, как её направленность на предупреждение КЭ и других клещевых инфекций (клещевого боррелиоза, клещевого риккетсиоза) в связи с широким распространением сочетанных очагов и возникновением микст-форм заболеваний.

Акарицидные обработки должны носить локальный характер и проводиться в местах массового отдыха населения, на территориях загородных оздоровительных учреждений, коллективных садоводств, дачных поселков с помощью современных эффективных акарицидных препаратов. Необходимо расширить пропаганду медицинских знаний о приёмах личной профилактики клещевого энцефалита и других клещевых инфекций с активным использованием средств массовой информации.

Клещевой энцефалит

---

На основании эпидемиологического районирования необходимо выделить территории с высоким, средним, низким уровнем заболеваемости и группы населения, в отношении которых целесообразно применять преимущественно те или иные профилактические меры или комплекс мер.

### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Wilhelm Erber and Heinz-Josef Schmitt TBE Epidemiology by country an overview: in TBE book, Gerhard Dobler, Wilhelm Erber, Heinz-Josef Schmitt. – Global Health Press.- 2018.- P.114-127;
2. Ergunay K, Tkachev S, Kozlova I, Růžek D. A review of methods for detecting tick-borne encephalitis virus infection in tick, animal, and human specimens // Vector Borne Zoonotic Dis.- 2016.- 16.- P.4-12;
3. Злобин В.И., Демина Т.В., Мамаев Л.В., и др. Анализ генетической variability штаммов вируса клещевого энцефалита по первичной структуре фрагмента мембраны белка E гена // Вопр. Вирусол.- 2001.- 46.- С.12-16;
4. Tkachev S, Demina TV, Dzhioev Yu P, et al. Genetic Studies of Tick-Borne Encephalitis Virus Strains from Western and Eastern Siberia. In: Flavivirus Encephalitis, Edited by Růžek D.- P. 235-254. InTech (open access). DOI: 10.5772/847;
5. Gerhard Dobler, Wilhelm Erber, Heinz-Josef Schmitt, Tick-Borne Encephalitis (TBE) Book, Global Health Press.- 2018.- 304 p;
6. Guglielmone A, Robbins R, Apanaskevich D, Petney T, Estrada-Peña A, Horak I. The hard ticks of the world (Acari: Ixodida: Ixodidae), Springer.- 2014;
7. Sonenshine D, Lane R, Nicholson W. Ticks (Ixodida) // Med Vet Entomol. – 2002.- 10.- P.517-558;
8. Lidia Chitimia-Dobler, Ute Mackenstedt, Trevor N. Petney TBE Transmission in the book : in TBE book, Gerhard Dobler, Wilhelm Erber, Heinz-Josef Schmitt. – Global Health Press.- 2018.- P. 41-57;
9. Moshkin M, Novikov E, Tkachev S, Vlasov V. Epidemiology of a tick-borne viral infection: theoretical insights and practical implications for public health // BioEssays.- 2009.-31.- P.620–628;
10. Liebisch A, Liebisch G. Biologie und Ökologie der Zecken. In: Einheimische Zeckenborreliose Lyme-Krankheit) bei Mensch und Tier. 4th edition. Eds Horst H, Liebisch A. Balingen.- Spitta.- 2003;
11. Waladde S, Rice M. The sensory basis of tick feeding behavior. In: Physiology of ticks. Eds Obenchain F, Galun R. Oxford: Pergamon Press.- 1982
12. Guetard M. Ixodes ricinus: morphologie, biologie élevage, données bibliographique. Toulouse: Thèse dr. vet.- ENV.- 2001;
13. Mehlhorn H. Encyclopedic reference of parasitology. Berlin, Heidelberg.- Springer.- 2001;

14. Nicolson W, Sonenshine D, Lane R, Uilenberg G. Ticks (Ixodida). In: Medical and Veterinary Entomology 2nd Ed. Eds Mullen G, Durden L. – 2009;
15. Mao H, Kaufman WR. DNA binding properties of the ecdysteroid receptor in the salivary gland of the female ixodid tick, *Amblyomma hebraeum*. *Insect Biochem Mol Biol.*- 1998.- 28.- P.947-957;
16. Ribeiro J. Role of saliva in blood-feeding by arthropods // *Annu Rev Entomol.*- 1987.- 32.- P. 463-78;
17. Turni C, Lee R, Jackson L. Effect of salivary gland extracts from the tick, *Boophilus microplus*, on leucocytes from Brahman and Hereford cattle // *Parasite Immunol.*- 2002.- 24.- P.355-361;
18. Ribeiro J. Ribeiro J.M.C. Role of saliva in tick/host interactions // *Exp Appl Acarol.*- 1989.- 7.- P.15-20.
19. Estrada-Peña A, Mihalca A, Petney T, (eds). Ticks of the Western Palearctic. Heidelberg- Springer.- 2017;
20. Bakhvalova V, Potapova O, Panov V, Morozova O. Vertical transmission of tick-borne encephalitis virus between generations of adapted reservoir small rodents // *Virus Research.*- 2009.-140.- P. 172-178;
21. Labuda M, Kozuch O, Zuffová E, et al. Tick-borne encephalitis virus transmission between ticks cofeeding on specific immune natural rodent hosts // *Virology.*- 1997.- 235.- P.138-143;
22. Knap N, Korva M, Dolinšek V, et al. Patterns of tick-borne encephalitis virus infection in rodents in Slovenia // *Zoonotic Dis.*- 2012.- 12.- P.236-42;
23. Achazi K, Ruzek D, Donoso-Mantke, O, et al. Rodents as Sentinels for the Prevalence of Tick-Borne Encephalitis Virus // *Vector-Borne Zoonotic Dis.*- 2011.- 11.- P. 641-7;
24. Ernek E, Kozuch O, Lichard M, Nosek J, Albrecht P. Experimental Infection of *Clethrionomys glareolus* and *Apodemus flavicollis* with Tick-Borne Encephalitis Virus // *Acta Virol.*- 1963.- 7.- P.434-436;
25. Kozuch O, Gresikova M, Nosek J, Lichard M, Sekeyova M. The role of small rodents and hedgehogs in a natural focus of tick-borne encephalitis // *Bull World Health Organ.*- 1967.-36 Suppl.- P.61-66;
26. Radda A, Hofmann H, Pretzmann G. Threshold of viraemia in *Apodemus flavicollis* for infection of *Ixodes ricinus* with tick-borne encephalitis virus // *Acta Virol.*- 1969.- 13.- P.74-77.
27. Burri C, Korva M, Bastic V, Knap N, Avsic-Zupanc T, Gern L. Serological evidence of tick-borne encephalitis virus infection in rodents captured at four sites in Switzerland // *J Med Entomol.*- 2012.- 49.- P. 436-439;

28. Bardos V. Natural foci of neuro-infections in the Danube region // *Cesk Epidemiol Mikrobiol Imunol.*- 1957.- 6.- 381-391;
29. Rieger M, Nübling M, Müller W, Hasselhorn H-M. Foxes as indicators for TBE endemicity – a comparative epidemiological investigation // *Zentralbl Bakteriol.*- 1999.- 289.- P.610-618;
30. Apitzch L. Untersuchung über Reservoirs der Zeckenzephalitis und ihre epidemiologische Bedeutung im Herdgebiet Torgelow // *Zeitschr Ges Hyg.*- 1965.- 11.- P. 65-74.
31. Freundt EA. The Western boundary of endemic tick-borne meningo-encephalitis in southern Scandinavia // *Acta Pathol Microbiol Scand.*- 1963.- 144.- P. 87-103;
32. Labuda M, Eleckova E, Lockova M, A S. Tick-borne encephalitis virus foci in Slovakia // *Int J Med Microbiol.*- 2002.- 291.- suppl 33.- P.43-47;
33. Lindquist L, Vapalahti O. Tick-borne encephalitis // *Lancet.*- 2008.- 371.- P. 1861-1871;
34. Dobler G, Gniel D, Petermann R, Pfeffer M. Epidemiology and distribution of tick-borne encephalitis // *Wien Med Wochenschr.*- 2012.- 162.- P.230-238.
35. Leschnik M, Feiler A, Duscher G, Joachim A. Effect of owner-controlled acaricidal treatment on tick infestation and immune response to tick-borne pathogens in naturally infested dogs from Eastern Austria // *Parasite Vector.*- 2013.- 6.- P.62;
36. Matile H, Ferrari E, Aeschlimann, A, Wyler R. Die Verbreitung der Zeckenzephalitis in der Schweiz // *Schweiz Med Wschr.*- 1981.- 111.- P.1262-1269;
37. Chambouris R, Sixl W, Stunzer D, Köck M. Antibodies in dogs to the virus of tick-borne encephalitis (early summer encephalomyelitis/tick-borne encephalitis) in Greece // *Geogr Med.*- 1989.- 3.- P.11-14;
38. Balling A, Beer M, Gniel D, Pfeffer M. Prevalence of antibodies against tick-borne encephalitis virus in dogs from Saxony, Germany // *Berl Münch Tierärztl Wochenschr.*- 2015.- 128.- P.297-303;
39. Reiner B, Grasmück S, Steffen F, et al. Prevalence of TBE antibodies in serum and CSF of dogs with inflammatory and non-inflammatory CNS disease // *Int J Med Microbiol.*- 2002.- 291(Suppl. 33).- P.234;
40. Roelandt S, Heyman P, Filette MD, et al. Tick-Borne Encephalitis Virus Seropositive Dog Detected in Belgium: Screening of the Canine Population as Sentinels for Public Health // *Vector-Borne Zoonotic Dis.*- 2011.- 11.- P.1371-1376;

- 41.Lindhe KES, Meldgaard DS, Jensen PM, Houser GA, Berendt M. Prevalence of tick-borne encephalitis virus antibodies in dogs from Denmark // *Acta Vet Scand.*- 2009.- 51.- P. 56;
- 42.Klimeš J, Juřicová Z, Literák I, Schánilec P, Trachta e Silva E. Prevalence of antibodies to tickborne encephalitis and West Nile flaviviruses and the clinical signs of tickborne encephalitis in dogs in the Czech Republic // *Vet Rec.*- 2001.- 148.- P.17-20;
- 43.Hekrlová A, Kubíček O, Lány P, Rosenbergová K, Schánilec P. Tick-borne encephalitis in dogs: application of ‘nested real-time RT-PCR’ for intraviral virus detection // *Berl Münch Tierärztl Wochenschr.*- 2015.-128.- P.397-401;
- 44.Csángó PA, Blakstad E, Kirtz GC, Pedersen JE, Czettel B. Tick-borne Encephalitis in Southern Norway // *Emerg Infect Dis.*- 2004.- 10.- P.533-534.
- 45.Levanov L, Perez Vera C, Vapalahti O. Prevalence estimation of tick-borne encephalitis virus (TBEV) antibodies in dogs from Finland using novel dog anti-TBVE IgG Mab-capture and IgG immunofluorescence assays based on recombinant TBEV subviral particles // *Ticks Tick Borne Dis.*- 2016.-7.- P.979-982;
- 46.Kirtz G, Kölbl S, Czettel B, Thalhammer JG Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME, Zentraleuropäische Zeckenzephalitis) beim Hund in Österreich: eine Seroprävalenz-Studie.- *Kleintierpraxis.*- 2003.-48.- P.133-140;
- 47.Wójcik-Fatla A, Cisak E, Zajac V, Zwoliński J, Dutkiewicz J. Prevalence of tick-borne encephalitis virus in *Ixodes ricinus* and *Dermacentor reticulatus* ticks collected from the Lublin region (eastern Poland) // *Ticks Tick Borne Dis.*- 2011.- 2.- P.16-19;
48. Leschnik MW, Kirtz GC, Thalhammer JG. Tick-borne encephalitis (TBE) in dogs // *Int J Med Microbiol.*- 2002.-291(Suppl. 33).- P.66-69;.
49. Leschnik MW, Benetka V, Url A, et al. Virale Enzephalitiden beim Hund in Österreich: diagnostische und epidemiologische Aspekte // *Vet Med Austria / Wien Tierärztl Mschr.*- 2008.- 95.- P.190-199;
- 50.Luckschander N, Kölbl S, Enzensberger O, Zipko HT, Thalhammer JG. Tick-borne encephalitis (TBE) in an Austrian horse population // *Tierärztl Prax Ausgabe G.*- 1999.- 27.- P.235-238;
- 51.Müller K, König M, Thiel HJ. Tick-borne encephalitis (TBE) with special emphasis on infection in horses // *Dtsch Tierärztl Wochenschr.*- 2006.- 113.- P.147-151;
- 52.Klaus C, Hörügel U, Beer M. Tick-borne encephalitis virus (TBEV) infection in horses: Clinical and laboratory findings and epidemiological investigations // *Vet Microbiol.*- 2013.-163.- P.368-372;

53. Rushton J.O, Lecollinet S, Hubálek Z, et al. Tick-borne encephalitis virus in horses, Austria, 2011 // *Emerg Infect Dis.*- 2013.-19.- P.635-637;
54. Janitza-Futterer D. Serologische Untersuchungen zur endemischen Situation der Infektion mit dem FSME-Virus in einer südbadischen Pferde- und Hundepopulation. *Vetmed Diss Munich.*- 2003;
55. Sikutova S, Hornok S, Hubalek Z, et al. Serological survey of domestic animals for tick-borne encephalitis and Bhanja viruses in northeastern Hungary // *Vet Microbiol.*- 2009.-135.- P.267-271;
56. Sedlák K, Zelená H, Křivda V, Šatrán P. Surveillance of West Nile fever in horses in the Czech Republic from 2011 to 2013 // *Epidemiol Mikrobiol Immunol.* 2014.- 63.- P.307-11;
57. Gresiková M. Excretion of the tick-borne encephalitis virus in the milk of subcutaneously infected cows // *Acta Virol.*- 1958.- 2.- P.188-192;
58. Nosek J, Kozuch O, Ernek E, Lichard M. The importance of goats in the maintenance of tick-borne encephalitis virus in nature // *Acta Virol.*- 1967.- 11.- P.470-482;
59. Balogh Z, Egyed I, Ferenczi E, et al. Experimental infection of goats with tick-borne encephalitis virus and possibilities to prevent virus transmission by raw goat milk // *Intervirology.*- 2012.- 55.- P.194-200;
60. Cisak E, Wójcik-Fatla A, Zajac V, et al. Prevalence of tick-borne encephalitis virus (TBEV) in samples of raw milk taken randomly from cows, goats and sheep in eastern Poland // *Ann Agric Env Med.*- 2010.- 17,- 283-286.
61. Klaus C, Ziegler U, Kalthoff D, Hoffmann B, Beer M. Tick-borne encephalitis virus (TBEV) – findings on cross reactivity and longevity of TBEV antibodies in animal sera // *BMC Vet Res.*- 2014.- 10.- P.78;
62. Klaus C, Beer M, Saier R, Schubert H, Bischoff S, Süß J. Evaluation of serological tests for detecting tick-borne encephalitis virus (TBEV) antibodies in animals // *Berl Münch Tierärztl Wochenschr.*- 2011.- 124.- P.443-449;
63. Vor T, Kiffner C, Hagedorn P, Niedrig M, Ruhe F. Tick burden on European roe deer (*Capreolus capreolus*) // *Exp Appl Acarol.*- 2010.- 51.- P.405-17;
64. Balling A, Plessow U, Beer M, Pfeffer M. Prevalence of antibodies against tick-borne encephalitis virus in wild game from Saxony, Germany // *Ticks Tick Borne Dis.*- 2014.- 5.- P.805-809;
65. Donoso Mantke O, Escadafal C, Niedrig M, Pfeffer M. Tick-borne encephalitis in Europe, 2007 to 2009.- *Eurosurveillance.*- 2011.-16.- pii.19976;
66. Kunze U, the ISW-TBE. Tick-borne encephalitis – still on the map. Report of the 18th annual meeting of the international scientific working group on tick-borne encephalitis (ISW-TBE) // *Ticks Tick Borne Dis.*- 2016.- 7.- P.911-914;

67. Kríz B, Daniel M, Benes C. The role of game (wild boar and roe deer) in the spread of tick-borne encephalitis in the Czech Republic // *Vector Borne Zoonotic Dis.*- 2014.- 14.- P.801-807;
68. Tonteri E, Jokelainen P, Matala J, Pusenius J, Vapalahti O. Serological evidence of tick-borne encephalitis virus infection in moose and deer in Finland: sentinels for virus circulation // *Parasit Vectors.*- 2016.- 9.- P.54;
69. Rieger MA, Nübling M, Müller W, Hasselhorn HM, Hofmann F. Foxes as indicators for TBE endemicity – a comparative serological and investigation // *Zentralbl Bakteriол.*- 1999.- 289.- P.610-618;
70. Haemig PD, Lithner S, Sjöstedt de Luna, S, et al. Red fox and tick-borne encephalitis (TBE) in humans: Can predators influence public health // *Scand J Infect Dis.*- 2008.- 40.- P.527-532;
71. Waldenström J, Lundkvist A, Falk KI, et al. Migrating birds and tickborne encephalitis virus // *Emerg Infect Dis.*- 2007.- 13.- P. 1215-1218;
72. Geller J, Nazarova L, Katargina O, et al. Tick-borne pathogens in ticks feeding on migratory passerines in western part of Estonia // *Vector Borne Zoonotic Dis.*- 2013.- 13.- P.443-448;
73. Lommano E, Dvořák C, Vallotton L, Jenni L, Gern L. Tick-borne pathogens in ticks collected from breeding and migratory birds in Switzerland // *Ticks Tick Borne Dis.*- 2014.- 5.- P.871-882;
74. Kazarina A, Japina K, Keiss O, et al. Detection of tick-borne encephalitis virus in *I. ricinus* ticks collected from autumn migratory birds in Latvia // *Ticks Tick Borne Dis.*- 2015.- 6.- P.178-180;
75. Mikryukova TP, Moskvitina NS, Kononova YV, et al. Surveillance of tick-borne encephalitis virus in wild birds and ticks in Tomsk city and its suburbs (Western Siberia) // *Ticks Tick Borne Dis.*- 2014.- 5.- P.145-51;
76. Sándor A, Mărcuțan D, D'Amico G, Gherman C, Dumitrache M, Mihalca A. Do the ticks of birds at an important migratory hotspot reflect the seasonal dynamics of *Ixodes ricinus* at the migration initiation site? A case study in the Danube Delta.- *PLoS One.*- 2014.- 9.-e89378.
77. Rizzoli A, Hauffe HC, Tagliapietra V, Neteler M, Rosa R. Forest structure and roe deer abundance predict tick-borne encephalitis risk in Italy.- *PLoS One.*- 2009.- 4.- e4336;
78. Pretzmann G, Loew J, Radda A. Untersuchungen in einem Naturherd der Frühsommer-Meningoencephalitis (FSME) in Niederösterreich. *Zentralbl Bakteriол Orig.*- 1964.-194.- P.431-439;
79. Gaidomovich S. Tick-borne Flavivirus infections. *Exotic viral infections.*- 1995;

80. Bogovic P, Strle F. Tick-borne encephalitis: a review of epidemiology, clinical characteristics, and management // *World J Clin Cases.*- 2015.- 3.- P.430-441;
81. Korenberg E, Kovalevskii YV. Main features of tick-borne encephalitis eco-epidemiology in Russia // *Zentralbl Bakteriol.*- 1999.- 289.- P.525-539;
82. Kovalev SY, Chernykh DN, Kokorev VS, Snitkovskaya TE, Romanenko VV. Origin and distribution of tick-borne encephalitis virus strains of the Siberian subtype in the Middle Urals, the north-west of Russia and the Baltic countries // *J Gen Virol.*- 2009.- 90.- 2884-2892;
83. Kim SY, Yun SM, Han MG, et al. Isolation of tick-borne encephalitis viruses from wild rodents, South Korea // *Vector Borne Zoonotic Dis.*- 2008.- 8.- P.7-13;
84. Demina TV, Tkachev SE, Kozlova IV, et al. Comparative analysis of complete genome sequences of European subtype tick-borne encephalitis virus strains isolated from *Ixodes persulcatus* ticks, long-tailed ground squirrel (*Spermophilus undulatus*), and human blood in the Asian part of Russia // *Ticks Tick Borne Dis.*- 2017.- 8.- P.547-53;
85. Herpe B, Schuffenecker I, Pillot J, et al. Tickborne encephalitis, southwestern France // *Emerg Infect Dis.*- 2007.- 13.- P.1114-1116;
86. Kim SY, Jeong YE, Yun SM, Lee IY, Han MG, Ju YR. Molecular evidence for tick-borne encephalitis virus in ticks in South Korea // *Med Vet Entomol.*- 2009.- 23.- P.15-20;
87. Kopecky J, Krivanek K, Tomkova E. Attenuated temperature-sensitive mutants of tick-borne encephalitis (TBE) virus isolated from natural focus. In: *Modern Acarology.*- Vol. 2.- Eds Dusbábek F, Bukva V. The Hague: Academia, Prague and SPB Academic Publishing bv.- 1991.- P.11-19;
88. Demina TV, Dzhioev YP, Verkhozina MM, et al. Genotyping and characterization of the geographical distribution of tick-borne encephalitis virus variants with a set of molecular probes // *J Med Virol.*- 2010.- 82.- P.965-976;
89. Hayasaka D, Suzuki Y, Kariwa H, et al. Phylogenetic and virulence analysis of tick-borne encephalitis viruses from Japan and far-Eastern Russia // *J Gen Virol.*- 1999.- 80 (Pt 12).- P.3127-3135;
90. Злобин В.И., Демина Т.В., Беликов С.И., и др. Генотипирование вируса клещевого энцефалита основанное на анализе уровней гомологичности фрагментов гена мембранного белка // *Вопр. Вирусол.*- 2001.- 46.- С.17-22;
91. Погодина В.В., Бочкова Н.Г., Карань Л.С., и др. Сибирский и Дальневосточный подтип вируса клещевого энцефалита регистрируемые в Российских азиатских регионах: генетическая и антигенная характеристики штаммов // *Вопр. Вирусол.*- 2004.- 49.- С.20-25.

92. Song H, Wang H, Wang P, et al. Design and application of M-RT-PCR diagnostic methods for arboviral encephalitis // *J Microbiol Immunol.* – 2004.- 24.- P.317–323;
93. Леонова Г.Н., Беликов С.И., Павленко Е.В., Кулакова Н.В., Крылова Н.В. Биологическая и молекулярно-генетическая характеристики Дальневосточной популяции вируса клещевого энцефалита и его патогенетическое значение // *Вопр. Вирусол.*- 2007.- 52.- С.13-17;
94. Si B-Y, Jiang T, Zhang Y, et al. Complete genome sequence analysis of tick-borne encephalitis viruses isolated in northeastern China // *Arch Virol.*- 2011.- 156.- P.1485-1488;
95. Субботина Е.Л., Локтев В.Б. Молекулярная эволюция вирусов клещевого энцефалита и Повассан // *Мол. Биол. (Моск.)*.- 2012.-46.- С.82-92;
96. Адельшин Р.В., Злобин В.И., Беликов С.И., и др. Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита в европейской части России и некоторых странах Балтики, Восточной и Юго-Восточной Европы // *Эпидемиология и вакцино-профилактика.*- 2006.- 2.- С.27-33;
97. Chausov EV, Ternovoi VA, Protopopova EV, et al. Variability of the tick-borne encephalitis virus genome in the 5' noncoding region derived from ticks *Ixodes persulcatus* and *Ixodes pavlovskyi* in Western Siberia // *Vector Borne Zoonotic Dis.*- 2010.-10.-365-375.
98. Глушакова Л., Корабельников И.В., Терновой В.А., и др. Обнаружение возбудителей в *Ixodes persulcatus* в Республике Коми // *Сибирский Мед. Ж.*- 2012.- 111.- С.88-91;
99. Hubalek Z, Rudolf I. Tick-borne viruses in Europe // *Parasitol Res.*- 2012.-111.- 9-36;
100. Ponomareva EP, Mikryukova TP, Gori AV, et al. Detection of Far-Eastern subtype of tick-borne encephalitis viral RNA in ticks collected in the Republic of Moldova // *J Vector Borne Dis.*- 2015.- 52.- P.334-3364
101. Tkachev SE, Fomenko NV, Rar VA, Igolkina YP, Kazakova YV, Chernousova NY. PCR-detection and molecular-genetic analysis of tick-transmitted pathogens in patients of Novosibirsk region, Russia // *Int J Med Microbiol.*- 2008.- 298(S1).- P.365-3674;
102. Леонова Г.Н., Беликов С.И., Кондратов И.Г., Такашима И. Сравнительная оценка генетики и вирулентности штаммов вируса клещевого энцефалита, изолированных от больных с иннапаратными и клиническими формами инфекции на Дальнем Востоке России // *Вирусологи.*- 2013.- 443.- С. 89-98;
103. Зильбер Л.А. Весенний (весенне-летний) эпидемический клещевой энцефалит // *Арх. Биол. Наук.*- 1939.- 56.- С.9-37;

104. Lu Z, Broker M, Liang G. Tick-borne encephalitis in mainland China // *Vector Borne Zoonotic Dis.*- 2008.- 8.- P.713-720;
105. Ternovoi VA, Kurzhukov GP, Sokolov YV, et al. Tick-borne encephalitis with hemorrhagic syndrome, Novosibirsk region, Russia, 1999 // *Emerg Infect Dis.*- 2003.- 9.- P.743-746;
106. Сафронов П.Ф., Нетесов С.В., Мокроухова Т.П., и др. Нуклеотидное секвенирование генов и полное аминокислотное секвенирование 205 штаммов вируса клещевого энцефалита (Nucleotide sequence of genes and complete amino acid sequence of tick-borne encephalitis virus strain 205) // *Мол. Ген. Микробиол. Вирусол.*- 1991.- С.23-29;
107. Goto A, Hayasaka D, Yoshii K, Mizutani T, Kariwa H, Takashima I. Genetic and biological comparison of tick-borne encephalitis viruses from Hokkaido and far-eastern Russia // *Jpn J Vet Res.*- 2002.- 49.- P.297-307;
108. Ternovoi VA, Protopopova EV, Chausov EV, et al. Novel variant of tickborne encephalitis virus, Russia // *Emerg Infect Dis.*- 2007.- 13.- P.1574-1578;
109. Bakhvalova VN, Rar VA, Tkachev SE, et al. Tick-borne encephalitis virus strains of Western Siberia // *Virus Res.*- 2000.- 70.- P.1-12;
110. Погодина В.В. Мониторинг популяции вируса клещевого энцефалита и этиологическая структура заболеваемости за 60 лет // *Вопр. Вирусол.*- 2005.- 50.- С.7-13;
111. Tkachev SE, Demina TV, Dzhioev YP, et al. Genetic studies of tick-borne encephalitis virus strains from Western and Eastern Siberia. In: *Flavivirus Encephalitis*. Ed Ružek D: InTech.- 2011.- P.235-254;
112. Frey S, Mossbrugger I, Altantuul D, et al. Isolation, preliminary characterization, and full-genome analyses of tick-borne encephalitis virus from Mongolia // *Virus Genes.*- 2012.- 45.- P.413-425;
113. Львов Д.К, Альховский С.В., Щелканов М., и др. Генетическая характеристика Повассан вируса (POWV), изолированного из клещей *Haemaphysalis longicornis* в Приморье и двух штаммов вируса клещевого энцефалита (TBEV) (Flaviviridae, Flavivirus): вируса Алма-Арасан (AAV), изолированного из клещей *Ixodes persulcatus* в Казахстане и вируса Малышево, изолированного из комаров *Aedes vexans nipponii* Хабаровском крае // *Вопр. Вирусол.*- 2014.- 59.- С.18-22;
114. Abdiyeva K, Turebekov N, Shapiyeva Zh, Dmitrovskiy A., et al. The South of Kazakhstan is a hotspot for the Siberian Subtype of tick-borne encephalitis virus. 15th Medical Biodefense Conference Abstracts, 2016, Munich,- 26-29 April,- 2016.-31;

115. Hay J, Yeh KB, Dasgupta D, et al. Biosurveillance in Central Asia: Successes and Challenges of Tick-Borne Disease Research in Kazakhstan and Kyrgyzstan // *Front Public Health*.- 2016.- 4.-4.
116. Tkachev SE, Tikunov AY, Babkin IV, et al. Occurrence and genetic variability of Kemerovo virus in Ixodes ticks from different regions of Western Siberia, Russia and Kazakhstan // *Infect Genet Evol*.- 2017.- 47.- P.56-63;
117. Golovljova I, Vene S, Sjolander KB, Vasilenko V, Plyusnin A, Lundkvist A. Characterization of tick-borne encephalitis virus from Estonia // *J Med Virol*.- 2004.- 74.- P.580-588.
118. Kozlova IV, Verkhzina MM, Demina TV, et al. Genetic and Biological Properties of Original TBEV Strains Group Circulating in Eastern Siberia. In: *Encephalitis*. Ed Tkachev S: InTech.- 2013.- P. 95-112;
119. Gritsun TS, Frolova TV, Pogodina VV, Lashkevich VA, Venugopal K, Gould EA. Nucleotide and deduced amino acid sequence of the envelope gene of the Vasilchenko strain of TBE virus; comparison with other flaviviruses // *Virus Res*.- 1993.- 27.- P.201-209;
120. Gritsun TS, Frolova TV, Zhankov AI, et al. Characterization of a siberian virus isolated from a patient with progressive chronic tick-borne encephalitis // *J Virol*.- 2003.- 77.- P.25-36;
121. Mavtchoutko V, Vene S, Haglund M, et al. Characterization of tick-borne encephalitis virus from Latvia // *J Med Virol*.- 2000.- 60.- P.216-222;
122. Golovljova I, Katargina O, Gellera J, et al. Unique signature amino acid substitution in Baltic tick-borne encephalitis virus (TBEV) strains within the Siberian TBEV subtype // *Int J Med Microbiol*.- 2008.- 298.- P.108-20;
123. Tonteri E, Jaaskelainen AE, Tikkakoski T, et al. Tick-borne encephalitis virus in wild rodents in winter, Finland, 2008-2009 // *Emerg Infect Dis*.- 2011.- 17.- P.72-75;
124. Karan LS, Pogodina VV, Frolova TV, Platonov AY. Genetic diversity of East European and Asian strains of tick-borne encephalitis virus belonging to Siberian genotype // *Bull Siberian Med*.- 2006.- S1.- P.24-28;
125. Andaev EI, Sidorova EA, Borisova TI, et al. Tick-borne encephalitis in the Trans-Baikal region and molecular-biological characteristics of the pathogen // *National Priorities of Russia*.- 2011.- 2.- P.148-150;
126. Pogodina VV, Karan LS, Koliashnikova NM, et al. Polytypic strains in the genofund of tick-borne encephalitis virus // *Vopr Virusol*.- 2012.- 57.- P.30-36;
127. Khasnatinov MA, Danchinova GA, Kulakova NV, et al. Genetic characteristics of the causative agent of tick-borne encephalitis in Mongolia // *Vopr Virusol*.- 2010.- 55.- P.27-32;

128. Темирбеков Ж.Т, Акбердин С.У., Тагильцев А.А., Сурвилло А.В., Устименко В.Л. 5-ая конференция казахского института эпидемиологии, микробиологии и гигиены, Алма-Ата.- 1963.- 45.-С.48-51;
129. Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 11 июня 2007 года № 357 Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил и норм «Организация и проведение санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий по предупреждению клещевого энцефалита»
130. Постановление Правительства №89 от 17.01.2012 г. «Об утверждении Санитарных правил «Санитарно-эпидемиологические требования к организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий по предупреждению паразитарных заболеваний»
131. Приказ Комитета здравоохранения Министерства образования, культуры и здравоохранения Республики Казахстан от 6 марта 1998 г. № 111 «О мероприятиях по профилактике клещевого энцефалита»
132. Andrey Dmitrovskiy TBE in Kazakhstan: in TBE book, Gerhard Dobler, Wilhelm Erber, Heinz-Josef Schmitt. – Global Health Press.- 2018.- P.189-195;
133. Приказ И. о. Министра здравоохранения Республики Казахстан № 623 от 15 декабря 2006 года «Об утверждении стандартов в области медицинской деятельности по определению случаев особо опасных инфекций человека при их учете и регистрации»
134. Bonnevie-Nielsen V, Leigh Field L, Lu S, et al. Variation in Antiviral 2',5'-Oligoadenylate Synthetase (2'5'AS) Enzyme Activity Is Controlled by a Single-Nucleotide Polymorphism at a Splice-Acceptor Site in the OAS1 Gene // Am J Hum Genet.- 2005.- 76.- P.623-33;
135. Czupryna P, Moniuszko A, Pancewicz SA, Grygorczuk S, Kondrusik M, Zajkowska J. Tick-borne encephalitis in Poland in years 1993-2008—epidemiology and clinical presentation. A retrospective study of 687 patients // Eur J Neurol.- 2011.- 18.- P.673-679;
136. Lipowski D, Popiel M, Perlejewski K, et al. A Cluster of Fatal Tick-borne Encephalitis Virus Infection in Organ Transplant Setting // J Infect Dis.- 2017.- 215.- P.896-901;
137. Zajkowska J, Czupryna P, Pancewicz S, et al. Fatal outcome of tick-borne encephalitis – a case series // Neurol Neurochir Pol.- 2011.- 45.- P.402-406;
138. Pikelj F, Tomazic J, Maticic M, Socan M, Muzlovic I. Severe forms of tick-borne meningoencephalitis in Slovenia // J Infect.- 1995.- 31.- 83-85;

139. Mickienė A, Laiškoniš A, Günther G, Vene S, Lundkvist Å, Lindquist L. Tickborne Encephalitis in an Area of High Endemicity in Lithuania: Disease Severity and Long-Term Prognosis // *Clin Infect Dis.*- 2002.- 35.- P.650-658;
140. Kreil TR, Zimmermann K, Burger I, Attakpah E, Mannhalter JW, Eibl MM. Detection of tick-borne encephalitis virus by sample transfer, plaque assay and strand-specific reverse transcriptase polymerase chain reaction: what do we detect? // *J Virol Methods.*- 1997.- 68.- P.1-8;
141. Labuda M, Austyn JM, Zuffova E, et al. Importance of Localized Skin Infection in Tick-Borne Encephalitis Virus Transmission. *Virology* // 1996.- 219.- P.357-366;
142. Kaiser R. Tick-borne encephalitis // *Infect Dis Clin North Am.*- 2008.- 22.- P.561-575;
143. Poponnikova T V, Subbotin A V. The clinical features of the acute period of mixed infection of tick-borne encephalitis and Ixodes tick-borne borreliosis in children // *Med Parazitol (Mosk).*- 2005.- P.7-10;
144. Poponnikova T V. Specific clinical and epidemiological features of tick-borne encephalitis in Western Siberia // *Int J Med Microbiol.*- 2006.- 296.- P.59-62;
145. Mansfield KL, Johnson N, Phipps LP, Stephenson JR, Fooks AR, Solomon T. Tick-borne encephalitis virus – a review of an emerging zoonosis // *J Gen Virol.*- 2009.- 90.- P.1781-1794;
146. Kaiser R. Tick-borne encephalitis: Clinical findings and prognosis in adults. *Wiener Medizinische Wochenschrift [Internet].*- 2012.- 162.- 239-243;
147. Haglund M, Günther G. Tick-borne encephalitis–pathogenesis, clinical course and long-term follow-up // *Vaccine.*- 2003.- 21.- Suppl 1.- P.11-18;
148. Prokopowicz D, Bobrowska E, Bobrowski M, Grzeszczuk A. Prevalence of antibodies against tick-borne encephalitis among residents of north-eastern Poland // *Scand J Infect Dis.*- 1995.- 27.- P.15-16;
149. Gustafson R, Forsgren M, Gardulf A, Granström M, Svenungsson B. Clinical manifestations and antibody prevalence of Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis in Sweden: a study in five endemic areas close to Stockholm // *Scand J Infect Dis.*- 1993.- 25.- P.595-603;
150. Gritsun TS, Lashkevich VA, Gould EA. Tick-borne encephalitis // *Antiviral Res.*- 2003.- 57.- P.129-146;
151. Karelis G, Bormane A, Logina I, et al. Tick-borne encephalitis in Latvia 1973-2009: epidemiology, clinical features and sequelae // *Eur J Neurol.*- 2012.- 19.- P.62-68;

152. Lotric-Furlan S, Avsic-Zupanc T, Strle F. An abortive form of tick-borne encephalitis (TBE)—a rare clinical manifestation of infection with TBE virus // *Wien Klin Wochenschr.*- 2002.- 114.- P.627-629;
153. Аитов К.А. Природно-очаговые трансмиссивные клещевые инфекции Прибайкалья.- Дисс. доктор.- 2005.- Иркутск.- 215 с.
154. Kaiser R. The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in southern Germany 1994-98: a prospective study of 656 patients.- *Brain.*- 1999.- 122.- 2067–2078;
155. Ružek D, Dobler G, Mantke OD. Tick-borne encephalitis: Pathogenesis and clinical implications // *Travel Med Infect Dis.*- 2010.- 8.- P.223-132;
156. Zajkowska J, Moniuszko A, Czupryna P, et al. Chorea and Tick-Borne Encephalitis, Poland // *Emerg Infect Dis.*- 2013.- 19.- P.1544-1545;
157. Logar M, Bogovič P, Cerar D, Avšič-Županc T, Strle F. Tick-borne encephalitis in Slovenia from 2000 to 2004: Comparison of the course in adult and elderly patients // *Wien Klin Wochenschr.*- 2006.- 118.- P.702-707;
158. Anić K, Soldo I, Perić L, Karner I, Barac B. Tick-borne encephalitis in eastern Croatia // *Scand J Infect Dis.*- 1998.- 30.- P.509-512;
159. Kaiser R. Epidemiology and progress of early summer meningoencephalitis in Baden-Württemberg between 1994 and 1999. A prospective study of 731 patients // *Dtsch Med Wochenschr.*- 2000.- 125.- P.1147-1153;
160. Günther G, Haglund M, Lindquist L, Forsgren M, Sköldenberg B. Tick-borne encephalitis in Sweden in relation to aseptic meningo-encephalitis of other etiology: a prospective study of clinical course and outcome // *J Neurol.*- 1997.- 244.- P.230-238;
161. Kaiser R, Holzmann H. Laboratory findings in tick-borne encephalitis—correlation with clinical outcome // *Infection.*- 2000.- 28.- P.78-84;
162. Клинический протокол диагностики и лечения клещевой энцефалит, № 9, от «16» августа 2016 года;
163. Johannes P. Borde and Joanna Zajkowska TBE in adults: in TBE book, Gerhard Dobler, Wilhelm Erber, Heinz-Josef Schmitt. – Global Health Press.- 2018.- P.70-84;
164. Pichler A, Sellner J, Harutyunyan G, Sonnleitner A, Klobassa DS, Archelos-Garcia J-J, et al. Magnetic resonance imaging and clinical findings in adults with tick-borne encephalitis // *J Neurol Sci.*- 2017.- 375.- P.266-269;
165. Lenhard T, Ott D, Jakob NJ, et al. Predictors, Neuroimaging Characteristics and Long-Term Outcome of Severe European Tick-Borne Encephalitis: A Prospective Cohort Study. Klein RS, editor.- *PLoS One.*- 2016.- 11.-e0154143;

166. Horger M, Beck R, Fenchel M, et al. Imaging findings in tick-borne encephalitis with differential diagnostic considerations // *AJR Am J Roentgenol.*- 2012.- 199.- P.420-427;
167. von Stülpnagel C, Winkler P, Koch J, et al. MRI-imaging and clinical findings of eleven children with tick-borne encephalitis and review of the literature // *Eur J Paediatr Neurol.*- 2016.- 20.- P.45-52;
168. Beattie GC, Glaser CA, Sheriff H, et al. Encephalitis with thalamic and basal ganglia abnormalities: etiologies, neuroimaging, and potential role of respiratory viruses // *Clin Infect Dis.*- 2013.- 56.-P.825-832;
169. Czupryna P, Tarasow E, Moniuszko-Malinowska A, et al. MRI and planimetric CT follow-up study of patients with severe tick-borne encephalitis // *Infect Dis (Lond).*- 2016.- 48.- P.74-81;
170. Lehtinen I, Halonen JP. EEG findings in tick-borne encephalitis // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*- 1984.- 47.- P.500-604;
171. Juhasz C, Szirmai I. Spectral EEG Parameters in Patients with Tick-Borne Encephalitis: A Follow-Up Study // *Clin EEG Neurosci.*- 1993.- 24.- P.53-58;
172. Haglund M, Forsgren M, Lindh G, Lindquist L. A 10-Year Follow-Up Study of Tick-Borne Encephalitis in the Stockholm Area and a Review of the Literature: Need for a Vaccination Strategy // *Scand J Infect Dis.*- 1996.- 28.- P.217-224;
173. Kaiser R, Vollmer H, Schmidtke K, Rauer S, Berger W, Gores D. Follow-up and prognosis of early summer meningoencephalitis // *Nervenarzt.*- 1997.- 68.- P.324-330;
174. Czupryna P, Moniuszko A, Pancewicz SA, Grygorczuk S, Kondrusik M, Zajkowska J. Tick-borne encephalitis in Poland in years 1993-2008 – epidemiology and clinical presentation. A retrospective study of 687 patients // *Eur J Neurol.*- 2011.- 18.- P.673-679;
175. Kaiser R. Langzeitprognose bei primär myelitischer Manifestation der FSME.- *Nervenarzt*[Internet].- 2011.- 82.- P.1020-1025;
176. Misić Majerus L, Daković Rode O, Ruzić Sabljčić E. Post-encephalitic syndrome in patients with tick-borne encephalitis // *Acta Med Croatica.*- 2009.- 63.- 269-278;
177. Gelpi E, Preusser M, Garzuly F, Holzmann H, Heinz FX, Budka H. Visualization of Central European tick-borne encephalitis infection in fatal human cases // *J Neuropathol Exp Neurol.*- 2005.- 64.- P.506-512;
178. Gelpi E, Preusser M, Laggner U, et al. Inflammatory response in human tick-borne encephalitis: analysis of postmortem brain tissue // *J Neurovirol.*- 2006.- 12.- 322-327;

179. Eyer L, Šmídková M, Nencka R, et al. Structure-activity relationships of nucleoside analogues for inhibition of tick-borne encephalitis virus // *Antiviral Res.*- 2016.- 133.- P.119-129;
180. Elsterova J, Palus M, Sirmarova J, Kopecky J, Niller HH, Ruzek D. Tick-borne encephalitis virus neutralization by high dose intravenous immunoglobulin // *Ticks Tick Borne Dis.*- 2017.- 8.- P.253-258;
181. Ruzek D. Patogeneze klíšťové encefalidity a možnosti antivirové terapie // *Epidemiol Mikrobiol Imunol.*- 2015.- 64.- P.204-209;
182. Lani R, Moghaddam E, Haghani A, Chang L-Y, AbuBakar S, Zandi K. Tick-borne viruses: A review from the perspective of therapeutic approaches // *Ticks Tick Borne Dis.*- 2014.- 5.- P.457-465;
183. Fritsch P, Gruber-Sedlmayr U, Pansi H, et al. Tick-borne encephalitis in Styrian children from 1981 to 2005: a retrospective study and a review of the literature // *Acta Paediatr.*- 2008.- 97.- P.535-538;
184. Kaiser R. The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in southern Germany 1994-98: a prospective study of 656 patients // *Brain.* – 1999.- 122 (Pt 11).- P.2067-2078;
185. Logar M, Arnez M, Kolbl J, Avsic-Zupanc T, Strle F. Comparison of the epidemiological and clinical features of tick-borne encephalitis in children and adults // *Infection.*- 2000.- 28.- P.74-77;
186. Zenz W, Pansi H, Zoehrer B, et al. Tick-borne encephalitis in children in Styria and Slovenia between 1980 and 2003 // *Pediatr Infect Dis J.*- 2005.- 24.- 892-896;
187. Hansson ME, Orvell C, Engman ML, et al. Tick-borne encephalitis in childhood: rare or missed? // *Pediatr Infect Dis J.*- 2011.- 30.- 355-357;
188. Sundin M, Hansson ME, Engman ML, et al. Pediatric tick-borne infections of the central nervous system in an endemic region of Sweden: a prospective evaluation of clinical manifestations // *Eur J Pediatr.*- 2012.- 171.- 347-352;
189. Zoldi V, Juhász A, Nagy C, Papp Z, Egyed L. Tick-borne encephalitis and Lyme disease in Hungary: the epidemiological situation between 1998 and 2008 // *Vector Borne Zoonotic Dis.*- 2013.- 13.- P.256-265;
190. Meyer PM, Zimmermann H, Goetschel P. Tick-borne encephalitis presenting as fever without localising signs—a case series // *Eur J Pediatr.*- 2010.- 169.- 767-769;
191. Grubbauer HM, Dornbusch HJ, Spork D, Zobel G, Trop M, Zenz W. Tick-borne encephalitis in a 3-month-old child // *Eur J Pediatr.*- 1992.- 151.- P.743-744;

192. Jones N, Sperl W, Koch J, Holzmann H, Radauer W. Tick-borne encephalitis in a 17-day-old newborn resulting in severe neurologic impairment // *Pediatr Infect Dis J.*- 2007.- 26.- P.185-186;
193. Kosina P, Plisek S, Krausova J, Kracmarova R. Tick-borne encephalitis virus – a rare cause of encephalitis in infants // *Wien Klin Wochenschr.*- 2008.- 120.- P.710-711;
194. Leistner C, Dahlem P. Tick-borne meningoencephalitis in a 4.5-month-old infant // *Klin Padiatr.*- 2011.- 223.- P.242-243;
195. Lesnicar G, Poljak M, Seme K, Lesnicar J. Pediatric tick-borne encephalitis in 371 cases from an endemic region in Slovenia, 1959 to 2000 // *Pediatr Infect Dis J.*- 2003.- 22.- P.612-617;
196. Krbková L, Štroblová H, Bednářová J. Clinical course and sequelae for tick-borne encephalitis among children in South Moravia (Czech Republic) // *Eur J Pediatr.*- 2015.- 174.- P.449-458;
197. Fritsch P, Gruber-Sedlmayr U, Pansi H, et al. Tick-borne encephalitis in Styrian children from 1981 to 2005: a retrospective study and a review of the literature // *Acta Paediatr.*- 2008.- 97.- P.535-538;
198. Holmgren EB, Forsgren M. Epidemiology of tick-borne encephalitis in Sweden 1956-1989: a study of 1116 cases // *Scand J Infect Dis.*- 1990.- 22.- P.287-295;
199. Meyer PM, Zimmermann H, Goetschel P. Tick-borne encephalitis presenting as fever without localising signs—a case series // *Eur J Pediatr.*- 2010.- 169.- P.767-769;
200. Stähelin-Massik J, Zimmermann H, Gnehm HE. Tick-borne encephalitis in Swiss children 2000-2004: five-year nationwide surveillance of epidemiologic characteristics and clinical course // *Pediatr Infect Dis J.*- 2008.- 27.- P.555-557;
201. Schmolck H, Maritz E, Kletzin I, Korinthenberg R. Neurologic, neuropsychologic, and electroencephalographic findings after European tick-borne encephalitis in children // *J Child Neurol.*- 2005.- 20.- P.500-508;
202. Kluger G, Schöttler A, Waldvogel K, et al. Tickborne encephalitis despite specific immunoglobulin prophylaxis // *Lancet.*- 1995.- 346.- P.1502;
203. Fowler Å, Stöberg T, Eriksson M, Wickström R. Childhood encephalitis in Sweden: etiology, clinical presentation and outcome // *Eur J Paediatr Neurol.*- 2008.- 12.- P.484-490;
204. Engman ML, Lindström K, Sallamba M, et al. One-year follow-up of tick-borne central nervous system infections in childhood // *Pediatr Infect Dis J.*- 2012.- 31.- P.570-574;

205. Cizman M, Rakar R, Zakotnik B, Pokorn M, Arnez M. Severe forms of tick-borne encephalitis in children // *Wien Klin Wochenschr.*-1999.- 111.- P.484-487;
206. Mukhin KY, Mameniškienė R, Mironov MB, et al. Epilepsia partialis continua in tick-borne Russian spring-summer encephalitis // *Acta Neurol Scand.*-2012.- 125.- P.345-352;
207. Kriz B, Maly M, Benes C, Daniel M. Epidemiology of tick-borne encephalitis in the Czech Republic 1970-2008 // *Vector Borne Zoonotic Dis.*- 2012.- 12.- P.994-999;
208. Günther G, Haglund M, Lindquist L, Forsgren M, Sköldenberg B. Tick-borne encephalitis in Sweden in relation to aseptic meningo-encephalitis of other etiology: a prospective study of clinical course and outcome // *J Neurol.*- 1997.- 244.- P.230-238;
209. Fowler Å, Stödberg T, Eriksson M, Wickström R. Long-term outcomes of acute encephalitis in childhood // *Pediatrics.*- 2010.- 126.- P.828-835;
210. Fowler Å, Forsman L, Eriksson M, Wickström R. Tick-borne encephalitis carries a high risk of incomplete recovery in children // *J Pediatr.*- 2013.- 163.- P.555-560;
211. Ullman H, Åsa F, Ronny W. Increased working memory related fMRI signal in children following Tick Borne Encephalitis // *Eur J Paediatr Neurol.*- 2016.- 20.- P.125-30;
212. Zenz W, Pansi H, Zoehrer B, et al. Tick-borne encephalitis in children in Styria and Slovenia between 1980 and 2003 // *Pediatr Infect Dis J.*- 2005.- 24.- P.892-896;
213. Каримов С.К., Дерновой А.Г., Дурумбетов Е.Е. Арбовирусы и арбовирусные заболевания Республики Казахстан. – Алматы, 2001.-162с.
214. Егембердиева Р.А. Клинико-эпидемиологические проявления некоторых природно-очаговых трансмиссивных инфекций в Казахстане.- Дисс. доктор.- Алматы.- 2011.- 135 с.
215. Беляков В.Д., Голубев В.Д., Каминский Г.Д., Тец В.А. Саморегуляция паразитарных систем. – М.: Медицина, 1987. – 249 с.
216. Charrel R.N., Attoui H., Butenko A.M. et al. Tick-borne virus diseases of human interest in Europe // *Clin Microbiol Infect.* - 2004. - V. 10. - P. 1040-1055;
217. Gunther G., Haglund M. Tick-borne encephalopathies: epidemiology, diagnosis, treatment and prevention // *CNS Drugs.* - 2005. - V. 19. - P. 1009-1032;
218. Mansfield K.L., Johnson N., Phipps L.P. et al. Tick-borne encephalitis virus - a review of an emerging zoonosis // *J. Gen. Virol.* - 2009. - V. 90. - P. 1781-1794.